

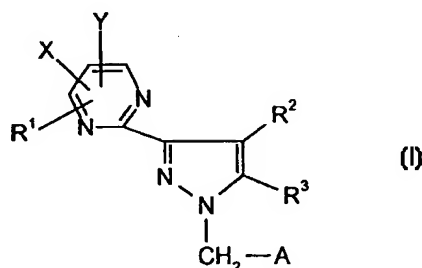


PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : C07D 471/04, 403/04, A61K 31/505 // (C07D 471/04, 231:00, 221:00)</p>	A1	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/06568</p> <p>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 10. Februar 2000 (10.02.00)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/05073</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 16. Juli 1999 (16.07.99)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 198 34 047.8 29. Juli 1998 (29.07.98) DE</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): STRAUB, Alexander [DE/DE]; Moospfad 30, D-42113 Wuppertal (DE). FEURER, Achim [DE/DE]; Schlinghofener Strasse 36, D-51519 Odenthal (DE). ALONSO-ALIJA, Cristina [ES/DE]; Feuerbachstrasse 7, D-42781 Haan (DE). STAHL, Elke [DE/DE]; Reuterstrasse 124, D-51467 Bergisch Gladbach (DE). STASCH, Johannes-Peter [DE/DE]; Alfred-Nobel-Strasse 109, D-42651 Solingen (DE). PERZBORN, Elisabeth [DE/DE]; Am Tescher Busch 13, D-42327 Wuppertal (DE). HÜTTER, Joachim [DE/DE]; Teschensudbergerstrasse 13, D-42349 Wuppertal (DE). DEMBOWSKY, Klaus [DE/DE]; Ziegeläckerweg 10, D-69198 Schriesheim (DE).</p>	<p>(74) Anwalt: BAYER AKTIENGESELLSCHAFT; D-51368 Leverkusen (DE).</p> <p>(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	

(54) Title: SUBSTITUTED PYRAZOLE DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: SUBSTITUIERTE PYRAZOLDERIVATE



(57) Abstract

The present invention concerns substituted pyrazole derivatives of general formula (I), wherein substituents R¹, R², R³, A, X and Y have the indicated meaning. The invention also relates to a method for the production of said derivatives and to their use as medicaments, especially as medicaments for the treatment of cardiovascular diseases.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I), in welcher die Substituenten R¹, R², R³, A, X und Y die angegebene Bedeutung haben, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur Behandlung von Herz-Kreislauf-erkrankungen.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Substituierte Pyrazolderivate

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolderivate, Verfahren zu ihrer
5 Herstellung und ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als Arzneimittel zur
Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Es ist bereits bekannt, daß 1-Benzyl-3-(substituierte heteroaryl)-kondensierte Pyrazol-
Derivate die Thrombozytenaggregation inhibieren (vgl. EP 667 345 A1).

10

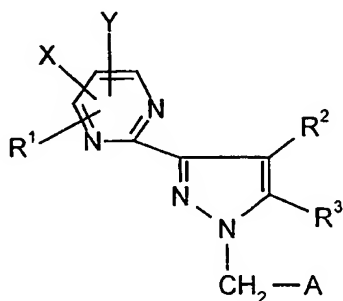
WO 98/16223 offenbart die Verwendung von 1-Benzyl-3-(substituiertes-Hetaryl)-
kondensierten Pyrazolderivaten zur Behandlung von speziellen Erkrankungen des
Herz-Kreislaufsystems und des Zentralnervensystems.

15 WO 98/16507 offenbart Heterocyclymethyl-substituierte Pyrazolderivate und ihre
Verwendung bei der Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

WO 98/23619 offenbart ebenfalls substituierte Pyrazolderivate zur Behandlung von
Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

20

Die vorliegende Erfindung betrifft substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen
Formel (I),



(I),

25

in welcher

mindestens einer der Substituenten R^1 , X und Y für gesättigtes oder teilweise ungesättigtes C_3 - C_8 -Cycloalkyl steht,

5 das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Benzyloxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl

und/oder gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, 15 geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann,

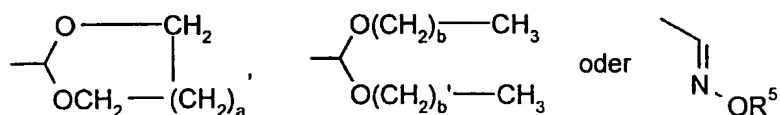
20 und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder 25 Alkinyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkinyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder 30 Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus

mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein können,

worin

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R¹, X und/oder Y für einen Rest der Formel



stehen, worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

R⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R¹, X und/oder Y für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der auch über eine -CO-Brücke mit dem Pyrimidin verknüpft sein kann, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann, 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann, der auch über N gebunden sein kann, der

- 5 gegebenfalls eine Carbonylgruppe als Ringglied enthalten kann und
der gegebenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen
substituiert ist, das gegebenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen,
Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl
oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,
- 10 und/oder die gegebenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für geradkettiges
oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das
gegebenfalls durch Halogen substituiert ist,
oder
für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6
Kohlenstoffatomen,
oder
15 für Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroarylthio stehen,
- und/oder die gegebenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für Reste der
Formeln $-SO_3H$ oder $S(O)_cR^6$ stehen,
- 20 worin
- c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,
- 25 R^6 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10
Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen,
Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-
gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der
Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme
gegebenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder
30 verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4
Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für einen Rest der Formel $PO(OR^7)(OR^8)$ stehen,

5

worin

10

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

15

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für Oxycycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für Reste der Formeln $-NH-C(=NH)NH_2$, $CON=C(NH_2)_2$ oder $-C=NH(NH_2)$, $(CO)_dNR^9R^{10}$ oder $-NHCONR^9R^{10}$ stehen,

20

worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

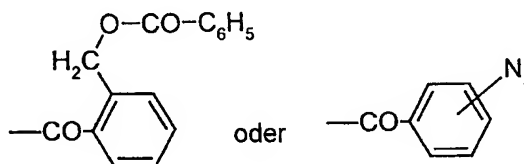
25

30

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 3- bis 10-gliedrigen Ring mit bis zu 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N-gebunden sein kann, bedeuten, wobei die genannten Reste gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatom, Heterocyclyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy,

Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein können, und im Fall, daß $d = 0$ bedeutet,

5 R^9 und R^{10} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 14 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Hydroxyalkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 12 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-SO_2R^{11}$ oder
10 Reste der Formeln



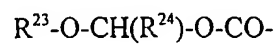
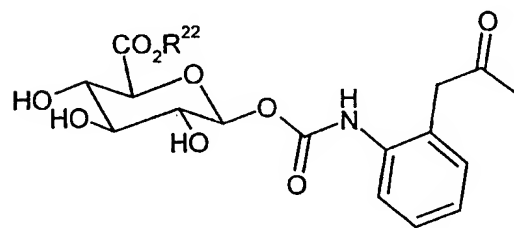
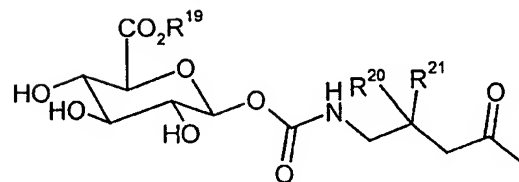
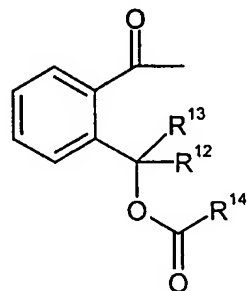
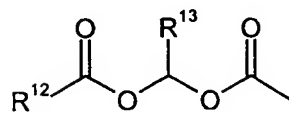
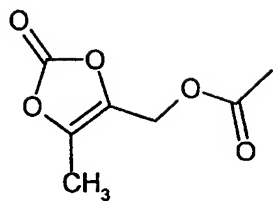
15 bedeuten können,

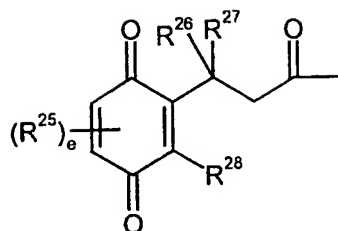
worin

20 R^{11} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

25 R^9 und R^{10} Reste der Formeln





bedeuten

in welchen

5

R^{12} , R^{13} und R^{15} bis R^{28} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

15

R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff; Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist; Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, bedeuten,

25

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen anellierten Phenylring oder einen anellierten 6- gliedrigen gesättigten oder aromatischen

Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden,

der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

und/oder der anellierte Phenylring oder der anellierte 6- gliedrige gesättigte oder aromatische Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{29}R^{30}$ substituiert ist,

worin

R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

oder

R^{29} Wasserstoff bedeutet und

R^{30} Acyl mit bis zu vier Kohlenstoffatomen bedeutet

und/oder der anellierte Phenylring oder der anellierte 6- gliedrige gesättigte oder aromatische Heterocyclus gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

und/oder der anellierte Phenylring oder der anellierte 6- gliedrige gesättigte oder aromatische Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N=CH-NR^{31}R^{32}$ substituiert sind,

5

worin

R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder für Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_f-NR^{33}R^{34}$ substituiert ist,

15

20

25

worin

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl, Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

30

und deren isomere Formen und Salze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch in
5 Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder
anorganischen Basen oder Säuren genannt.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze
bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen
10 können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder
Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure,
Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethan-
sulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure,
Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure,
15 Maleinsäure oder Benzoesäure.

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der
erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen.
Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze,
20 sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen
wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin,
Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in stereoisomeren Formen, die sich
25 entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und
Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, existieren. Die Erfindung betrifft sowohl die
Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racem-
formen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise in die stereo-
isomer einheitlichen Bestandteile trennen.

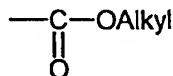
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

- 5 Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 20 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, Isoheptyl, Octyl und Isooctyl, Nonyl, Decyl, Dodeyl, Eicosyl genannt.
- 10 Alkenyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Doppelbindungen. Beispielsweise seien Allyl, Propenyl, Isopropenyl, Butenyl, Isobutenyl, Pentenyl, Isopentenyl, Hexenyl, Isohexenyl, Heptenyl, Isoheptenyl, Octenyl, Isooctenyl genannt.
- 15 Alkinyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 2 bis 20 Kohlenstoffatomen und einer oder mehreren, bevorzugt mit einer oder zwei Dreifachbindungen. Beispielsweise seien Ethinyl, 2-Butinyl, 2-Pentinyl und 2-Hexinyl benannt.
- 20 Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 9 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.
- 25 Alkoxy steht im allgemeinen für einen über einen Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 14 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy, Heptoxy, Isoheptoxy, Octoxy oder Isooctoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyloxy" werden synonym verwendet.

Alkoxyalkyl steht im allgemeinen für einen Alkylrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, der durch einen Alkoxyrest mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel

5



dargestellt werden.

10 Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 13 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxycarbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

15 Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

20 Cycloalkoxy steht im Rahmen der Erfindung für einen Alkoxyrest, dessen Kohlenwasserstoffrest ein Cycloalkylrest ist. Der Cycloalkylrest hat im allgemeinen bis zu 8 Kohlenstoffatome. Als Beispiele seien genannt: Cyclopropyloxy und Cyclohexyloxy. Die Begriffe "Cycloalkoxy" und "Cycloalkyloxy" werden synonym verwendet.

25 Aryl steht im allgemeinen für einen aromatischen Rest mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

Halogen steht im Rahmen der Erfindung für Fluor, Chlor, Brom und Iod.

30 Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 10-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten

kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyranlyl, Tetrahydrofuranlyl, 1,2,3-Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyranlyl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

10

Bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

in welcher

15 mindestens einer der Substituenten R¹, X und Y für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, die gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes
20 Acyl, Acylamino, Alkoxy, Benzyloxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl und/oder gegebenenfalls durch
25 geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4
30 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann,

und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkinyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkinyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein können,

15

worin

R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für einen Rest der Formel



25

stehen, worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der auch über eine -CO-Brücke mit dem Pyrimidin verknüpft sein kann, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann, der auch über N gebunden sein kann, der gegebenenfalls eine Carbonylgruppe als Ringglied enthalten kann und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, oder für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, oder für Phenylthio stehen, und/oder für Reste der Formeln -SO₃H oder S(O)_cR⁶ stehen,

worin

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

R^6 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus

5 der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die
Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit
jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein
können,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für einen Rest
der Formel $PO(OR^7)(OR^8)$ stehen,

10 worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder
Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

15 und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für Oxycyclo-
alkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für Reste der Formeln $-NH-$
 $C(=NH)NH_2$, $-CON=C(NH_2)_2$ oder $-C=NH(NH_2)$, $(CO)_dNR^9R^{10}$ oder
 $-NHCONR^9R^{10}$ stehen,

20 worin

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl, Phenyl oder einen 3- bis 6-gliedrigen Ring mit bis
zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N-
gebunden sein kann, bedeuten,

30 wobei die genannten Reste gegebenenfalls durch Phenyl,
Cyclopropyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Amino oder geradkettiges

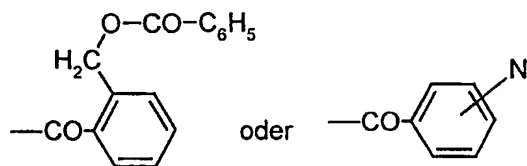
oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und im Fall, daß $d = 0$ bedeutet,

5

R^9 und R^{10} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Hydroxyalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-SO_2R^{11}$ oder einen Rest der Formeln

10



15

bedeuten können,

worin

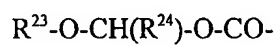
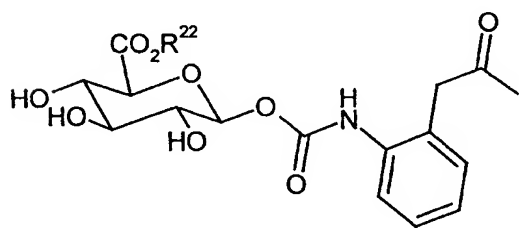
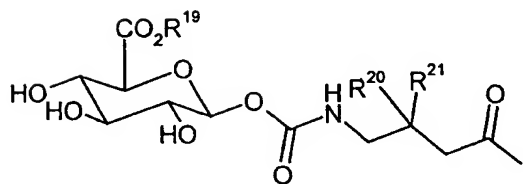
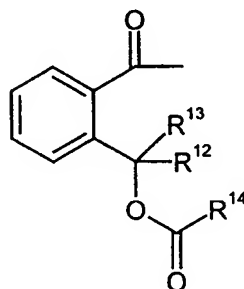
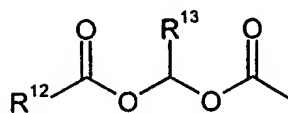
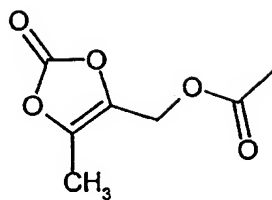
20

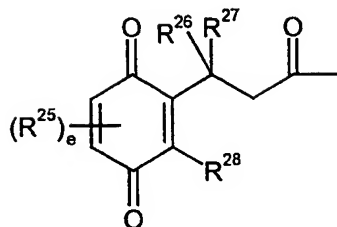
R^{11} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

25

R^9 und R^{10} Reste der Formeln





bedeuten,

in welchen

5

R^{12} , R^{13} , und R^{15} bis R^{28} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

15

R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff; Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Alkoxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, bedeuten,

25

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen anellierten Phenyl-, Pyridyl-,
Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden,
die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl,
Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl,
5 Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen,
Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder
verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen
substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl,
geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit
10 jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
und/oder
die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls
durch eine Gruppe der Formel $-NR^{29}R^{30}$ substituiert sind,

15 worin

R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff
oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis
zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

oder

R^{29} Wasserstoff bedeutet

25

und

R^{30} Formyl bedeutet

30

und/oder die oben aufgeführten anellierten Phenyl-, Pyridyl-,
Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinyl-Ringe gegebenenfalls durch
Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder

durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

5 A für Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,

10

und deren isomere Formen und Salze.

Besonders bevorzugt sind erfindungsgemäße Verbindungen der allgemeinen Formel (I),

15 in welcher

mindestens einer der Substituenten R¹, X und Y für Cyclopropyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluormethyl substituiert ist, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

20

und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R¹, X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder Azido stehen,

und/oder

25

für einen 3- bis 6-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann, der gegebenenfalls eine Carbonylgruppe als Ringglied enthalten kann, der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy,

30

Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder

5 für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder

für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

10 und/oder

für Reste der Formeln $-SO_3H$ oder $S(O)_cR^6$ stehen,

worin

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

15

R^6 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

20

25 und/oder

für einen Rest der Formel $PO(OR^7)(OR^8)$ stehen,

worin

30

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4

Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl,
Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und/oder

5 für Oxycycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für Reste der
Formeln $-\text{CON}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ oder $-\text{C}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ oder $(\text{CO})_d\text{NR}^9\text{R}^{10}$ oder
 $\text{NHCONR}^{12}\text{R}^{13}$ oder stehen

worin

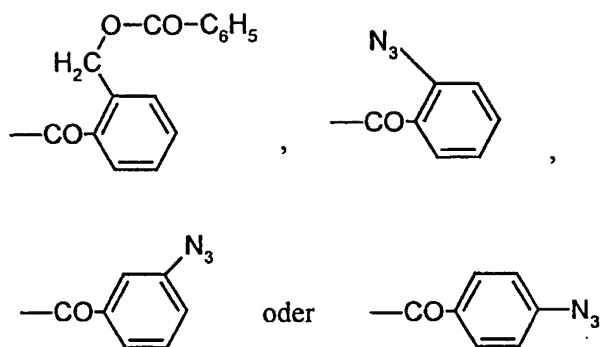
10

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,
 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl,
15 Cyclohexyl oder Phenyl substituiert sein können,

und im Fall, daß $d = 0$ bedeutet,

20

R^9 und R^{10} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches
Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, geradkettiges
oder verzweigtes Hydroxyalkyl mit bis zu 3
Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes
Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen,
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder
25 Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen
oder einen Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$ oder einen Rest der
Formeln



bedeuten können,

5

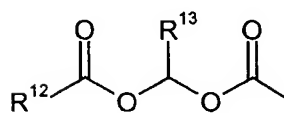
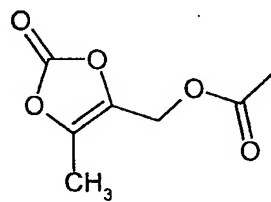
worin

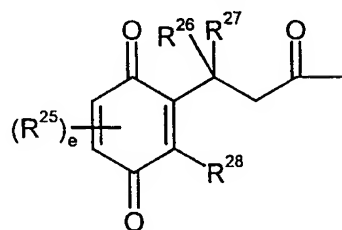
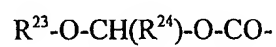
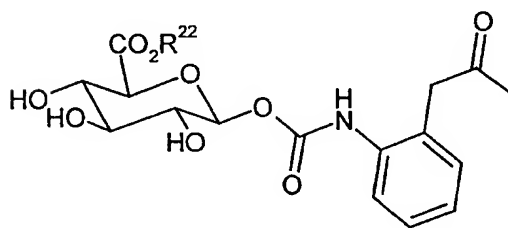
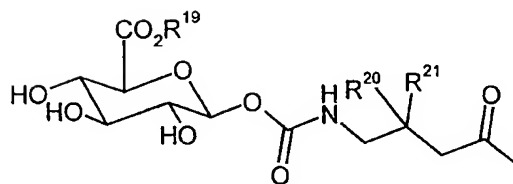
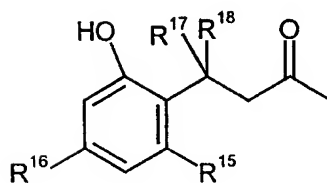
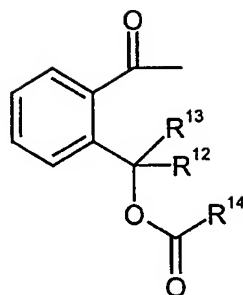
R¹¹ geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

10

R⁹ und R¹⁰ Reste der Formeln





bedeuten,

in welchen

5 R^{12} , R^{13} , und R^{15} bis R^{28} gleich oder verschieden
sind und Wasserstoff oder
geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlen-
stoffatomen bedeuten,

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

10 und

R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder
Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoff-
atomen bedeutet,

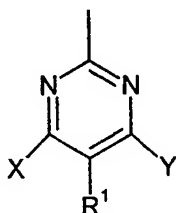
15 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, das
gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Alkoxy mit bis
zu 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, Phenyl, das
20 gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,
bedeuten,

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl-oder Pyrimi-
dinyling bilden,

25 A für Phenyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor
oder Brom substituiert sind,

und deren isomere Formen und Salze.
30

In den vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) sind die Reste R^1 , X und Y gemäß einer bevorzugten Ausführungsform an den dargestellten Positionen des Pyrimidinrings angeknüpft:



5

R^1 steht dann bevorzugt für einen der oben angegebenen gegebenenfalls substituierten Cycloalkyl- oder Cycloalkenyl-Reste wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 1-Hydroxycyclopropyl und 1-(Fluormethyl)cyclopropyl; von diesen ist Cyclopropyl besonders bevorzugt.

10

X steht dann beispielsweise für eine NH_2 -Gruppe und

Y für Wasserstoff oder eine NH_2 -Gruppe.

15

In den vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) stehen gemäß einer bevorzugten Ausführungsform R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung für einen anellierten Phenylring oder einen anellierten Pyridylring, so daß sich ein Indazol bzw. ein Pyrazolo[3,4-b]pyridin als Grundkörper ergibt. Pyrazolo[3,4-b]pyridin ist als Grundkörper besonders bevorzugt.

20

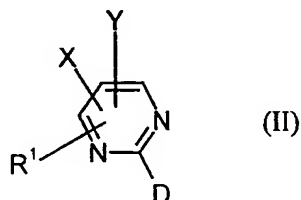
In den vorstehend beschriebenen erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) steht gemäß einer bevorzugten Ausführungsform der Rest A für einen durch Halogen, insbesondere Fluor, substituierten Phenylring. Der Substituent befindet sich bevorzugt in ortho-Position zur Methylenbrücke.

25

Außerdem wurden Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gefunden, dadurch gekennzeichnet, daß man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R^2 und R^3 aufgeführten Heterocyclen

5

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)



10

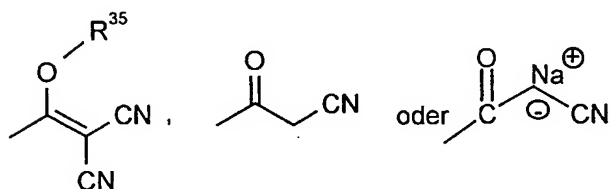
in welcher

R^1 , X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

und

15

D für Reste der Formeln



20

steht,

in welchen

R^{35} für C_1 - C_4 -Alkyl steht,

durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



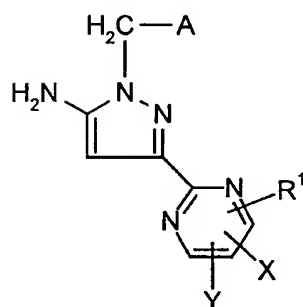
5

in welcher

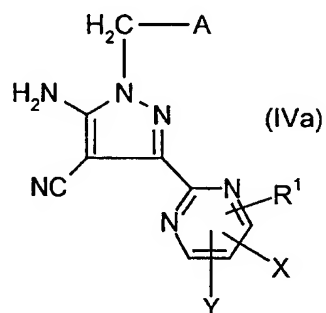
A die oben angegebene Bedeutung hat

10

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder (IVa)



(IV) und



(IVa)

in welcher

15

A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

20

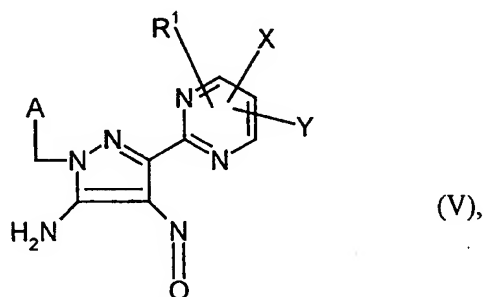
und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend mit Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden oder Guanidiniumsalzen cyclisiert,

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren, Enolether oder Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert,

25

oder

- 5 [B] im Fall, daß R^2 und R^3 gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der allgemeinen Formel (V)



in welcher

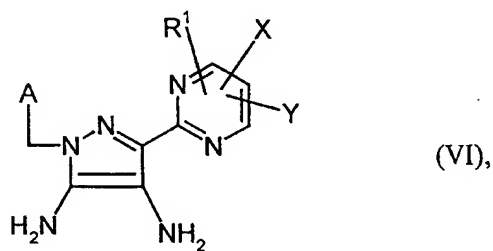
10

A, X, Y und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

15

in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der allgemeinen Formel (VI)



in welcher

20

A, X, Y und R^1 die oben angegebene Bedeutung haben,

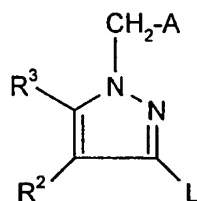
herstellt,

und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger Glyoxallösung cyclisiert,

5

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



(VII),

10

in welcher

A¹, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

15

und

L für einen Rest der Formel $-\text{SnR}^{36}\text{R}^{37}\text{R}^{38}$, ZnR^{39} , Iod, Brom oder Triflat steht,

worin

20

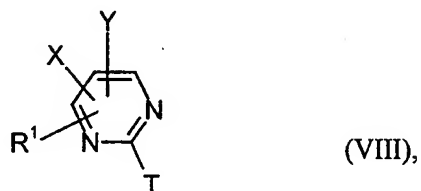
R³⁶, R³⁷ und R³⁸ gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

und

R³⁹ Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)



5

in welcher

X, Y und R' die oben angegebene Bedeutung haben

10

und

im Fall L = $\text{SnR}^{36}\text{R}^{37}\text{R}^{38}$ oder ZnR^{39}

15

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

im Fall L = Iod, Brom oder Triflat

20

T für einen Rest der Formel $\text{SnR}^{36}\text{R}^{37}\text{R}^{38}$, ZnR^{39} oder $\text{BR}^{40}\text{R}^{41}$ steht,

worin

25

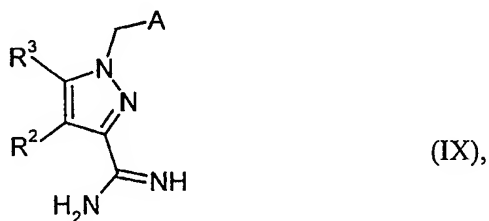
R^{36} , R^{37} , R^{38} und R^{39} die oben angegebene Bedeutung von R^{36} , R^{37} , R^{38} und R^{39} haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

5 R^{40} und R^{41} gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy
mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges
oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis
zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam
einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring
bilden,

10 in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt,
gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,

oder

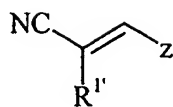
15 [D] Amidine der allgemeinen Formel (IX)



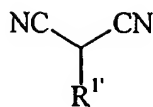
in welcher

20 A, R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

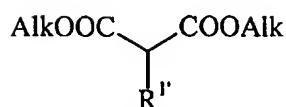
beispielsweise mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X), (Xa), (Xb) oder
(Xc)



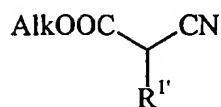
(X)



(Xa)



(Xb)



(Xc)

in welchen

5 $\text{R}^{1'}$ für den oben unter R^1 aufgeführten gegebenenfalls substituierten Cycloalkylrest steht;

10 Alk für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise bis zu vier Kohlenstoffatomen steht;

und

15 Z für eine NH_2 -Gruppe, Monoalkylaminogruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Dialkylaminogruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, einen über den Stickstoff gebundenen Piperidino- oder Morpholinorest, Hydroxyl, Alkoxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder Aroyloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht,

20 umsetzt,

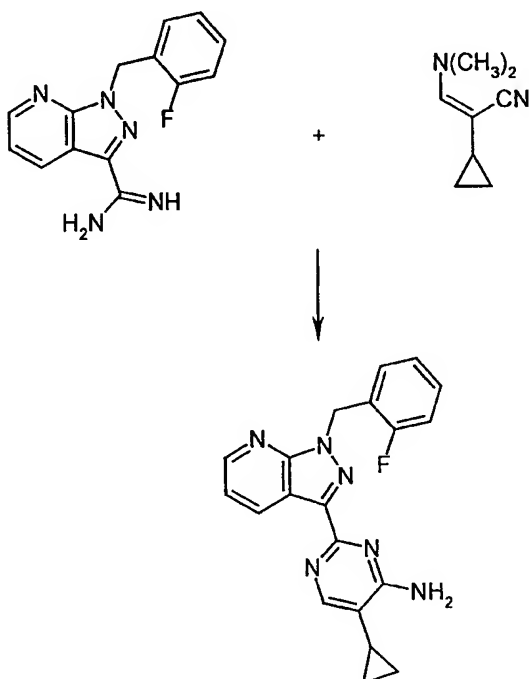
und gegebenenfalls die unter X, Y, R^1 , R^2 , R^3 und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Acylierung und

Derivatisierung freier Aminogruppen, Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

- 5 Die unter R^2 und R^3 aufgeführten Heterocyclen können auch durch Umsetzung der entsprechend substituierten Verbindungen der allgemeinen Formel (II) nach anderen bekannten heterocyclischen Synthesen eingeführt werden.

- 10 Das erfindungsgemäße Verfahren [D] kann durch folgendes Ausführungsbeispiel erläutert werden:

[D]



- Als Lösemittel für die einzelnen Schritte der Verfahren [A] und [B] eignen sich hierbei inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern.
- 15 Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Alkohole wie Methanol und Ethanol, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol,

Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

5

Als Basen können bei den erfindungsgemäßen Verfahren im allgemeinen anorganische oder organische Basen eingesetzt werden. Hierzu gehören vorzugsweise Alkalihydroxide wie zum Beispiel Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie zum Beispiel Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat, oder Alkali- oder Erdalkalialkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliumethanolat oder Kalium-tert.butylat, oder organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Diaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin. Es ist auch möglich als Basen Alkalimetalle wie Natrium und deren Hydride wie Natriumhydrid einzusetzen. Bevorzugt sind Natrium- und Kaliumcarbonat, Triethylamin und Natriumhydrid.

Die Base wird bei der Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) mit den Verbindungen der Formel (III) in einer Menge von 1 mol bis 5 mol, bevorzugt von 1 mol bis 3 mol, bezogen auf 1 mol der Verbindung der allgemeinen Formel (II) eingesetzt.

Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (II) mit den Verbindungen der Formel (III) wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

Diese Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

30

- Als Säuren für die gegebenenfalls bei den erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Cyclisierungsreaktionen eignen sich im allgemeinen Protonensäuren. Hierzu gehören bevorzugt anorganische Säuren wie beispielsweise Salzsäure oder Schwefelsäure, oder organische Carbonsäuren mit 1-6 C-Atomen, gegebenenfalls substituiert durch Fluor, Chlor und/oder Brom, wie beispielsweise Essigsäure, Trifluoressigsäure, Trichloressigsäure oder Propionsäure, oder Sulfonsäuren mit C₁-C₄-Alkylresten oder Arylresten wie beispielsweise Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure oder Toluolsulfonsäure.
- 10 Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden katalytischen Hydrierungsreaktionen können im allgemeinen durch Wasserstoff in Wasser oder in inerten organischen Lösemitteln wie Alkoholen, Ethern oder Halogenkohlenwasserstoffen, oder deren Gemischen, mit Katalysatoren wie Raney-Nickel, Palladium, Palladium auf Tierkohle oder Platin, oder mit Hydriden oder Boranen in
- 15 inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Katalysators durchgeführt werden.
- Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Chlorierungsreaktionen erfolgen im allgemeinen mit den üblichen Chlorierungsmitteln wie beispielsweise PCl₃, PCl₅, POCl₃ oder elementarem Chlor. Bevorzugt ist im
- 20 Rahmen der Erfindung POCl₃.
- Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Acylierungen und Derivatisierungen freier Aminogruppen können nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt werden. Beispielsweise können
- 25 entsprechende freie Aminogruppen durch Umsetzung mit einem Säurehalogenid, vorzugsweise einem Säurechlorid, oder mit einem Säureanhydrid, in Gegenwart einer Base wie beispielsweise Natriumhydrid, Pyridin oder Dimethylaminopyridin in einem Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran oder Dichlormethan in die jeweiligen Amide, durch Reaktion mit einem entsprechenden Aldehyd in einem Lösungsmittel wie
- 30 Ethanol oder Acetonitril in die jeweiligen N,O-Halbacetale oder N,O-Vollacetale,

durch Umsetzung mit einem Sulfonylhalogenid, vorzugsweise einem Sulfonylchlorid, in die jeweiligen Sulfonamide, durch Reaktion mit einem Chlorameisensäureester in die jeweiligen Urethane oder durch Umsetzung mit einem Isocyanat in einem Lösungsmittel wie Dichlormethan in die jeweiligen Harnstoffderivate überführt werden.

Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden nucleophilen Substitutionen und Vilsmeierreaktionen werden nach üblichen, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt.

Die den ersten Schritt des Verfahrens [B] darstellende Nitrosierung der Verbindungen der Formel (IV) zu den Verbindungen der Formel (V) kann gemäß der Vorschrift von P.G. Baraldi et al., Synthesis 1984, 148, durchgeführt werden.

Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Reduktionen werden im allgemeinen mit Reduktionsmitteln, bevorzugt mit solchen, die für die Reduktion von Carbonyl zu Hydroxyverbindungen geeignet sind, durchgeführt. Besonders geeignet ist hierbei die Reduktion mit Metallhydriden oder komplexen Metallhydriden in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Trialkylborans. Bevorzugt wird die Reduktion mit komplexen Metallhydriden wie beispielsweise Lithiumboranat, Natriumborant, Kaliumborant, Zinkborant, Lithium-trialkylhydrido-borant, Diisobutylaluminiumhydrid oder Lithiumaluminiumhydrid durchgeführt. Ganz besonders bevorzugt wird die Reduktion mit Diisobutylaluminiumhydrid und Natriumborhydrid durchgeführt.

Das Reduktionsmittel wird hierbei im allgemeinen in einer Menge von 1 mol bis 6 mol, bevorzugt von 1 mol bis 4 mol bezogen auf 1 mol der zu reduzierenden Verbindungen, eingesetzt.

Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Reduktionen werden im allgemeinen in einem Temperaturbereich von -78°C bis +50°C

durchgeführt, bevorzugt von -78°C bis 0°C im Falle des DIBAH und 0°C bis Raumtemperatur im Falle des NaBH₄.

5 Die gegebenenfalls innerhalb der erfindungsgemäßen Verfahren durchzuführenden Reduktionen werden im allgemeinen bei Normaldruck durchgeführt. Es ist aber auch möglich, bei erhöhtem oder erniedrigtem Druck zu arbeiten.

10 Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (II) und (III) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. hierzu: J. Hromatha et al., Monatsh. Chem. 1976, 107, 233).

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (IV), (IVa), (V) und (VI) sind teilweise bekannt und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

15 Als Lösemittel für das Verfahren [C] eignen sich inerte organische Lösemittel, die sich unter den Reaktionsbedingungen nicht verändern. Hierzu gehören Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, DME, Dioxan, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethylen oder Trichlorethylen, Kohlenwasserstoffe wie Benzol,
20 Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan, oder Erdölfraktionen, Nitromethan, Dimethylformamid, Aceton, Acetonitril oder Hexamethylphosphorsäuretriamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der Lösemittel einzusetzen. Besonders bevorzugt ist Tetrahydrofuran, Dimethylformamid, Toluol, Dioxan oder Dimethoxyethan.

25 Die Umsetzung der Verbindungen der Formel (VII) mit den Verbindungen der Formel (VIII) wird im allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis 150°C, bevorzugt von +20°C bis +110°C durchgeführt.

30 Diese Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Als Palladiumverbindungen im Rahmen der vorliegenden Erfindung eignen sich im allgemeinen $\text{PdCl}_2(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_2$, Palladium-bis-dibenzylidenaceton ($\text{Pd}(\text{dba})_2$), [1,1'-Bis-(diphenylphosphino)ferrocen]-Palladium(II)-chlorid ($\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$) oder $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$. Bevorzugt ist $\text{Pd}(\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3)_4$.

5

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VII) sind an sich bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. beispielsweise K. Kirschke in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Thieme-Verlag Stuttgart, 4. Aufl., Band E8b, Teil 2, 399-763; insbesondere bezüglich Pyrazolopyridinen: C.R. Hardy in A.R. Katritzky (Hrsg.), Adv. Het. Chem. 1984, 36, 343-409; insbesondere bezüglich Pyrazolopyrimidinen: M.H. Elgnadi et al., Adv. Het. Chem. 1987, 41, 319-376). Die Herstellung der entsprechenden Halogenpyrazolo[3,4-b]pyrimidine und zinnorganischen Pyrazolo[3,4-b]pyrimidine der Formel (VII) ist in der WO 98/23619 beschrieben und kann analog auch für die entsprechenden Triflat- und zinkorganischen Verbindungen der Formel (VII) durchgeführt werden.

10

15

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII) sind bekannt und nach üblichen Methoden herstellbar (vgl. beispielsweise M.G. Hoffmann et al. in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Band E9b, Teil 1, S. 1-249; A. Weissenberger et al., The Chemistry of heterocyclic compounds – Pyrimidines, 1962, 16; ibid 1970, 16, Suppl. 1, ibid 1985, 16, Suppl. 2; ibid 1994, 52).

20

Das Verfahren [D] wird in einem Temperaturbereich von 80°C bis 120°C, vorzugsweise bei 100°C bis 110°C oder unter Rückfluß durchgeführt.

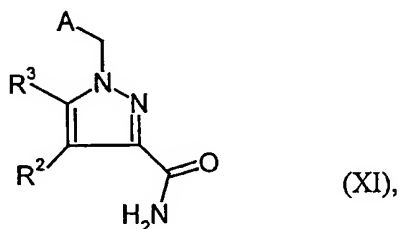
25

Als Lösemittel können beispielsweise die Reagentien der allgemeinen Formel (X), (Xa), (Xb) oder (Xc) fungieren. Die Reaktion kann aber auch in anderen geeigneten Lösemitteln durchgeführt werden, wie z.B. Toluol, Methanol oder Dichlormethan. Leicht siedende Lösungsmittel wie z.B. Dichlormethan können im Laufe der Reaktion abdestilliert werden.

30

Das Verfahren [D] kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

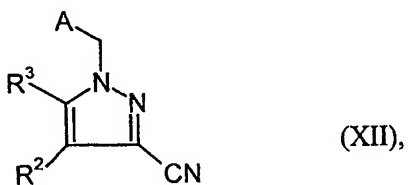
Die Amidine der allgemeinen Formel (IX) sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI)



in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

zunächst in Ethern mit Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA) und in Anwesenheit von Basen zu der Verbindung der allgemeinen Formel (XII)

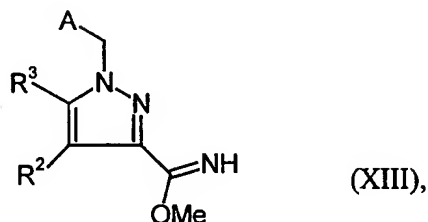


in welcher

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

umsetzt,

anschließend mit Natriummethanolat die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII)



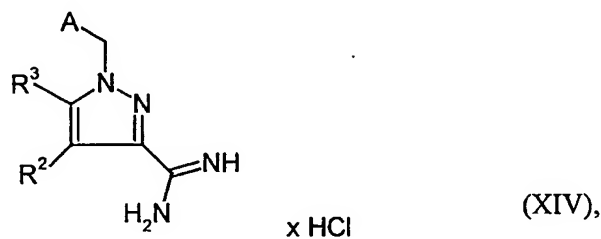
in welcher

5

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

herstellt, in einem nächsten Schritt durch Umsetzung mit NH₄Cl und Eisessig in Alkoholen in das entsprechende Amidin HCl-Salz der allgemeinen Formel (XIV)

10



in welcher

15

A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt und in einem letzten Schritt mit Basen, vorzugsweise Natriumcarbonat oder Alkalialkoholat wie Natriummethanolat umsetzt.

20

Als Lösemittel für die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) zu den Verbindungen der Formel (XII) eignen sich Ether, wie Diethylether oder Tetrahydrofuran, Dimethylformamid und Dioxan; bevorzugt ist Tetrahydrofuran.

Als Basen können hierbei organische Amine (Trialkyl(C₁-C₆)-amine) wie Triethylamin, oder Heterocyclen wie 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO), 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU), Pyridin, Dimethylaminopyridin, Methylpiperidin oder Morpholin eingesetzt werden. Bevorzugt ist Pyridin.

5

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

10

Die Umsetzung kann bei normalen, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

15

Das Amid (XI) kann beispielsweise durch Verseifung eines entsprechenden Esters als Ausgangsverbindung mit einer Base zur Säure, deren Überführung in das Säurechlorid nach üblichen Methoden z.B. mittels SOCl₂ oder POCl₃ und anschließender Umsetzung mit Ammoniak hergestellt werden.

20

Die Eliminierung von Wasser aus dem Amid (XI) zum Nitril (XII) kann mit allen üblichen wasserentziehenden Mitteln durchgeführt werden. Erfindungsgemäß bevorzugt ist Trifluoressigsäureanhydrid (TFAA).

25

Die Überführung des Nitrils der Formel (XII) in den Iminoether der Formel (XIII) kann sowohl im Säuren, wie z.B. mit HCl/Alkohol-Gemischen, als auch im Basischen wie z.B. mit Methanol/Natriummethanolat erfolgen. Sie erfolgt üblicherweise bei 0°C bis 40°C, beispielsweise bei Raumtemperatur.

30

Als Lösemittel für Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (XIII) zu den Verbindungen der Formel (XIV) eignen sich Alkohole wie Methanol oder Ethanol. Bevorzugt ist Methanol.

Die Umsetzung erfolgt in einem Temperaturbereich von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur.

Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. 0,5 bis 5 bar). Im allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

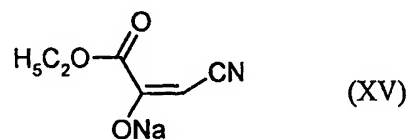
5 Als Basen für die Freisetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel (IX) aus Verbindungen der allgemeinen Formel (XIV) eignen sich anorganische oder organische Basen. Hierzu gehören beispielsweise Alkalihydroxide wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, Erdalkalihydroxide wie Bariumhydroxid, Alkalicarbonat wie Natriumcarbonat oder Kaliumcarbonat, Erdalkalicarbonat wie Calciumcarbonat und Alkali-
10 alkoholate wie Natriummethanolat. Bevorzugt sind Natriumcarbonat und Natriummethanolat.

Die Darstellung des Pyrimidinrings erfolgt nach den üblichen Methoden (vgl. beispielsweise M.G. Hoffmann et al. in: Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Band E9b, Teil 1, S. 1-249; A. Weissenberger et al., The Chemistry of
15 heterocyclic compounds – Pyrimidines, 1962, 16; ibid 1970, 16, Suppl. 1, ibid 1985, 16, Suppl. 2; ibid 1994, 52).

Hierbei kann man von den Iminoethern der Formel (XIII) ausgehen und diesen z.B. mit einem geeigneten Enamin umsetzen. Man kann aber auch den Iminoether
20 zunächst mittels Ammoniak oder dessen Salzen in ein entsprechendes Amidin überführen und dieses entweder als freie Base (IX) oder als Salz (XIV) mit Enaminen, Acetalen, Enolethern, Aldehyden, Enolaten, Malonitrilestern oder Malondinitrilen umsetzen.

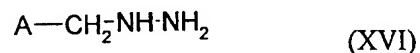
25 Die bei dieser Umsetzung gegebenenfalls einzusetzenden Enamine können z.B. aus C-H-aciden Verbindungen wie Acetonitrilderivaten nach bekannten Methoden durch Umsetzung mit Dimethylformamid-Derivaten wie z.B. Bis(dimethylamino)-tert-butoxymethan, Dialkoxy-dialkylamino-methanen hergestellt werden.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XI) sind neu und daher ein weiterer Gegenstand der Erfindung. Sie können hergestellt werden, indem man die Verbindungen der allgemeinen Formel (XV)



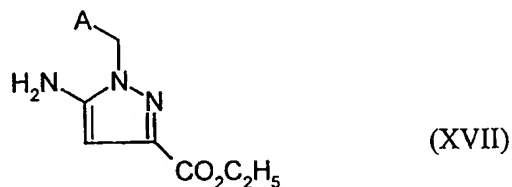
5

mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XVI)



10

in Ethern, vorzugsweise Dioxan und Trifluoressigsäure in die Verbindungen der allgemeinen Formel (XVII)

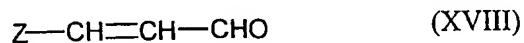


15

überführt,

anschließend durch Umsetzung mit den Verbindungen der allgemeinen Formel (XVIII)

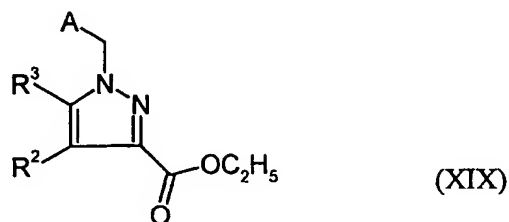
20



worin

Z die oben angegebenen Bedeutungen, insbesondere $-N(CH_3)_2$, haben kann,

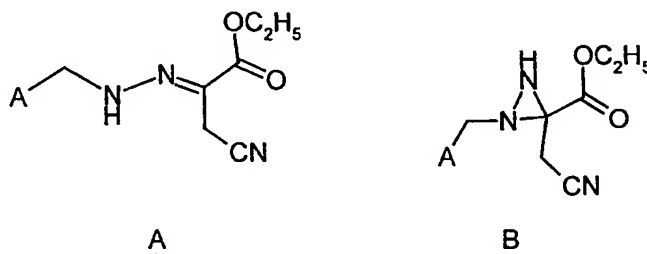
in inerten Lösemitteln, vorzugsweise Dioxan, die Verbindungen der allgemeinen Formel (XIX)



herstellt und in einem letzten Schritt mit Ammoniak in Methanol versetzt.

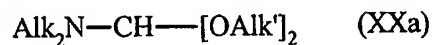
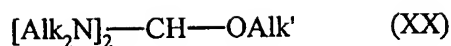
Anstelle des Natriumsalzes des Enolates (XV) können auch Enolether, Ketone oder Enamine eingesetzt werden.

Gegebenenfalls kann die Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formeln (XV) und (XVI) zu (XVII) auch über Zwischenverbindungen der Formeln (A) und (B),



bei Raumtemperatur erfolgen, die ebenfalls neu sind. Diese stellen daher einen weiteren Gegenstand der Erfindung dar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (X) sind neu und können beispielsweise hergestellt werden, indem man die Verbindungen der Formel (XX) oder (XXa)



worin

- 5 Alk und Alk' gleich oder verschieden sind und für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen,

mit Verbindungen der Formel (XXI)



worin

R^1 für den oben unter R^1 aufgeführten Cycloalkylrest steht

15

umsetzt.

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XX), (XXa) und (XXI) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

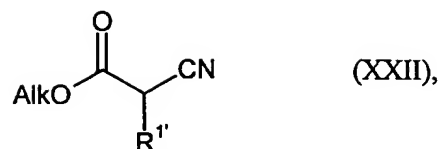
20

Die Verbindungen der allgemeinen Formeln (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVII), (XVIII) und (XIX) sind teilweise neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

25

Der Pyrimidinrest kann auch mit Hilfe des Reagenz der Formel (Xa) aufgebaut werden, das beispielsweise folgendermaßen zugänglich ist:

Verbindungen der allgemeinen Formel



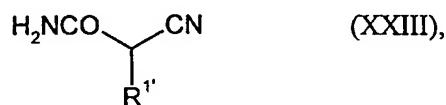
worin

5

R' die oben angegebene Bedeutung hat und Alk für einen Alkylrest mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

10

werden mittels Ammoniak in geeigneten Lösungsmitteln, vorzugsweise Alkoholen wie Methanol, bei Temperaturen von 0°C bis 40°C, vorzugsweise Raumtemperatur, in Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIII)



überführt, worin R' die oben angegebene Bedeutung hat,

15

und diese anschließend nach übliche Methoden durch wasserentziehende Mittel, wie beispielsweise das Burgess-Reagenz, POCl_3 , P_2O_5 , SOCl_2 , Trifluoressigsäureanhydrid/Pyridin, umgesetzt.

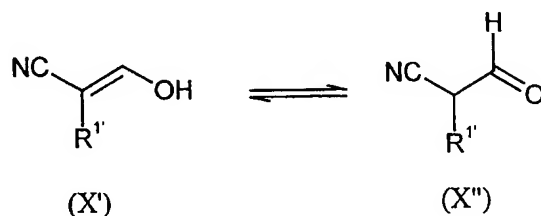
20

Bei Verwendung des Burgess-Reagenz wird die Reaktion vorzugsweise in inerten Lösemitteln wie Ethern oder chlorierten Kohlenwasserstoffen durchgeführt. Als Beispiele seien Dichlormethan und Tetrahydrofuran genannt. Vorzugsweise wird ein 1:2-Gemisch der vorgenannten Lösemittel verwendet. Die Reaktion wird bei Temperaturen von 0°C bis 40°C, vorzugsweise bei Raumtemperatur, durchgeführt.

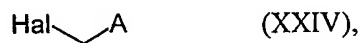
25

Die Verbindungen der Formel (XXII) sind bekannt und/oder auf einfache und dem Fachmann geläufige Weise zugänglich.

Die Verbindungen der Formel (X) unterliegen zum Teil der Keto-Enol-Tautomerie,
5 z.B.:



10 Im Fall, daß R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenylring bilden, werden die entsprechenden 3-Cyan-Indazole mit Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIV)



15 in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

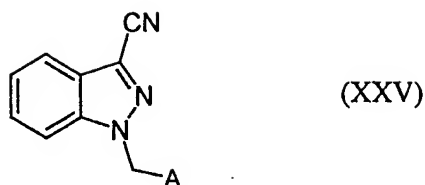
und

20

Hal für Cl, Br oder I, vorzugsweise Br, steht,

in inerten Lösemitteln, vorzugsweise mit Tetrahydrofuran in Anwesenheit einer Base, vorzugsweise Natriumhydrid zu den Verbindungen der allgemeinen Formel (XXV)

25



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat,

5

umgesetzt und abschließend mit Ammoniumchlorid und Natriummethanolat wie oben beschrieben versetzt.

10

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXIV) sind bekannt oder nach üblichen Methoden herstellbar.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel (XXV) sind neu und können wie oben beschrieben hergestellt werden.

15

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen ein nicht vorhersehbares, wertvolles pharmakologisches Wirkspektrum.

20

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) führen zu einer Gefäßrelaxation, Thrombozytenaggregationshemmung und zu einer Blutdrucksenkung sowie zu einer Steigerung des koronaren Blutflusses. Diese Wirkungen sind über eine direkte Stimulation der löslichen Guanylatzyklase und einem intrazellulären cGMP-Anstieg vermittelt. Außerdem verstärken die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) die Wirkung von Substanzen, die den cGMP-Spiegel steigern, wie beispielsweise EDRF (Endothelium derived relaxing factor), NO-Donatoren, 25 Protoporphyrin IX, Arachidonsäure oder Phenylhydrazinderivate.

Sie können daher in Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie beispielsweise zur Behandlung des Bluthochdrucks und der Herzinsuffizienz, stabiler und instabiler Angina pectoris, peripheren und kardialen Gefäßerkrankungen, von Arrhythmien, zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien wie Myokardinfarkt, Hirnschlag, transitorisch und ischämische Attacken, periphere Durchblutungsstörungen, Verhinderung von Restenosen wie nach Thrombolysetherapien, percutan transluminalen Angioplastien (PTA), percutan transluminalen Koronarangioplastien (PTCA), Bypass sowie zur Behandlung von Arteriosklerose, asthmatischen Erkrankungen und Krankheiten des Urogenitalsystems wie beispielsweise Prostatahypertrophie, erektile Dysfunktion, weibliche sexuelle Dysfunktion und Inkontinenz eingesetzt werden.

Die in der vorliegenden Erfindung beschriebenen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) stellen auch Wirkstoffe zur Bekämpfung von Krankheiten im Zentralnervensystem dar, die durch Störungen des NO/cGMP-Systems gekennzeichnet sind. Insbesondere sind sie geeignet zur Beseitigung kognitiver Defizite, zur Verbesserung von Lern- und Gedächtnisleistungen und zur Behandlung der Alzheimer'schen Krankheit. Sie eignen sich auch zur Behandlung von Erkrankungen des Zentralnervensystems wie Angst-, Spannungs- und Depressionszuständen, zentralnervös bedingten Sexualdysfunktionen und Schlafstörungen, sowie zur Regulierung krankhafter Störungen der Nahrungs-, Genuß- und Suchtmittelaufnahme.

Weiterhin eignen sich die Wirkstoffe auch zur Regulation der cerebralen Durchblutung und stellen somit wirkungsvolle Mittel zur Bekämpfung von Migräne dar.

Auch eignen sie sich zur Prophylaxe und Bekämpfung der Folgen cerebraler Infarktgeschehen (Apoplexia cerebri) wie Schlaganfall, cerebraler Ischämien und des Schädel-Hirn-Traumas. Ebenso können die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zur Bekämpfung von Schmerzzuständen eingesetzt werden.

Zudem besitzen die erfindungsgemäßen Verbindungen antiinflammatorische Wirkung und können daher als entzündungshemmende Mittel eingesetzt werden.

5 Darüber hinaus umfaßt die Erfindung die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) mit organischen Nitraten und NO-Donatoren.

10 Organische Nitrate und NO-Donatoren im Rahmen der Erfindung sind im allgemeinen Substanzen, die über die Freisetzung von NO bzw. NO-Species ihre therapeutische Wirkung entfalten. Bevorzugt sind Natriumnitroprussid, Nitroglycerin, Isosorbiddinitrat, Isosorbidmononitrat, Molsidomin und SIN-1.

15 Außerdem umfaßt die Erfindung die Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischem Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren. Dies sind insbesondere Inhibitoren der Phosphodiesterasen 1, 2 und 5; Nomenklatur nach Beavo und Reifsnyder (1990) TiPS 11 S. 150 bis 155. Durch diese Inhibitoren wird die Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindung potenziert und der gewünschte pharmakologische Effekt gesteigert.

20 Zur Feststellung der kardiovaskulären Wirkungen wurden folgende Untersuchungen durchgeführt: In in vitro-Untersuchungen isolierten Enzym und an Zellen vaskulären Ursprungs wurde der Einfluß auf die Guanylatzyklase-abhängige cGMP-Bildung mit und ohne NO-Donor geprüft. Die antiaggregatorischen Eigenschaften wurden an mit Kollagen stimulierten menschlichen Thrombozyten gezeigt. Die gefäßrelaxierende
25 Wirkung wurde an mit Phenylephrin vorkontrahierten Kaninchenaortenringen bestimmt. Die blutdrucksenkenden Wirkungen wurden an narkotisierten und wachen Ratten untersucht.

Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatzyklase in vitro

Die Untersuchungen zur Stimulation der rekombinanten löslichen Guanylatzyklase durch die erfindungsgemäßen Verbindungen mit und ohne NO-Donor wurden nach der in folgender Literaturstelle im Detail beschriebenen Methode durchgeführt: M. Hoenicka, E.M. Becker, H. Apeler, T. Sirichoke, H. Schroeder, R. Gerzer und J.-P. Stasch: Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon oxide. J. Mol. Med. 77: 14-23 (1999). Die Ergebnisse sind in Fig. 1 gezeigt.

Stimulation der löslichen Guanylatzyklase in primären Endothelzellen

Primäre Endothelzellen wurden aus Schweineaorten durch Behandlung mit Kollagenase-Lsg. isoliert. Anschließend wurden die Zellen in Kulturmedium bei 37°C / 5% CO₂ bis zum Erreichen der Konfluenz kultiviert. Für die Untersuchungen wurden die Zellen passagiert, in 24-Loch Zellkulturplatten ausgesät und bis zum Erreichen der Konfluenz subkultiviert ($\sim 2 \times 10^5$ Zellen / Vertiefung). Zur Stimulation der endothelialen Guanylatzyklase wurde das Kulturmedium abgesaugt und die Zellen einmal mit Ringerlösung gewaschen. Nach Entfernen der Ringerlösung wurden die Zellen in Stimulationspuffer 10 Minuten bei 37°C / 5% CO₂ inkubiert. Im Anschluß daran wurden die Testsubstanzen (Endkonzentration 1 µM) zu den Zellen pipettiert. Nach weiteren 10 Minuten wurde die Pufferlösung abgesaugt und 4°C kalter Stoppuffer zu den Zellen gegeben. Die Zellen wurden dann 16 Stunden lang bei -20°C lysiert. Anschließend wurden die das intrazelluläre cGMP enthaltenden Überstände abgenommen und die cGMP-Konzentrationen durch das cGMP-SPA-System (Amersham Buchler, Braunschweig) bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Tabelle 1

Bsp. Nr.	Konzentration (μM)	0	0.1	0.3	1.0	3.0	10
1	cGMP (pmol/well)	1.4	2.2	4.0	6.9	8.5	14.6

5 Gefäßrelaxierende Wirkung in vitro

Kaninchen werden durch Nackenschlag betäubt und entblutet. Die Aorta wird entnommen, von anhaftendem Gewebe befreit, in 1,5 mm breite Ringe geteilt und einzeln unter einer Vorspannung in 5 ml-Organbäder mit 37°C warmer, carbogenbegaster Krebs-Henseleit-Lösung folgender Zusammensetzung (mM) gebracht: NaCl: 119; KCl: 4,8; $\text{CaCl}_2 \times 2 \text{H}_2\text{O}$: 1; $\text{MgSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$: 1,4; KH_2PO_4 : 1,2; NaHCO_3 : 25; Glucose: 10. Die Kontraktionskraft wird mit Statham UC2-Zellen erfaßt, verstärkt und über A/D-Wandler (DAS-1802 HC, Keithley Instruments München) digitalisiert sowie parallel auf Linienschreiber registriert. Zur Erzeugung einer Kontraktion wird Phenylephrin dem Bad kumulativ in ansteigender Konzentration zugesetzt. Nach mehreren Kontrollzyklen wird die zu untersuchende Substanz in jedem weiteren Durchgang in jeweils steigender Dosierung untersucht und die Höhe der Kontraktion mit der Höhe der im letzten Vordurchgang erreichten Kontraktion verglichen. Daraus wird die Konzentration errechnet, die erforderlich ist, um die Höhe des Kontrollwertes um 50% zu reduzieren (IC_{50}). Das Standardapplikationsvolumen beträgt 5 μl , der DMSO-Anteil in der Badlösung entspricht 0,1 %. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2

Beispiel Nr.	IC_{50}
1	0.2 μM

Blutdruckmessungen an narkotisierten Ratten

Männliche Wistar-Ratten mit einem Körpergewicht von 300 - 350 g werden mit Thiopental (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Nach Tracheotomie wird in die
5 Femoralarterie ein Katheter zur Blutdruckmessung eingeführt. Die zu prüfenden Substanzen werden in Transcutol, Cremophor EL, H₂O (10%/20%/70%) in einem Volumen von 1 ml/kg oral verabreicht. Die Ergebnisse sind in der nachstehenden Tabelle 3 aufgeführt.

10

Tabelle 3

Bsp.-Nr.	Dosis (mg/kg/p.o.)	Max. Blutdrucksenkung (mm Hg)	Zeit (min)
1	1	23	20
1	3	37	40

Wirkung auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven15 **Ratten**

Kontinuierliche Blutdruckmessungen über 24 Stunden wurden an spontan hypertonen 200-250g schweren sich frei bewegenden weiblichen Ratten (MOL:SPRD) durchgeführt. Dazu waren den Tieren chronisch Druckaufnehmer (Data Sciences
20 Inc., St. Paul, MN, USA) in die absteigende Bauchaorta unterhalb der Nierenarterie implantiert und der damit verbundene Sender in der Bauchhöhle fixiert worden.

Die Tiere wurden einzeln in Type III Käfigen, die auf den individuellen Empfängerstationen positioniert waren, gehalten und waren an einem 12-Stunden Hell/Dunkel-
25 Rhythmus angepaßt. Wasser und Futter standen frei zur Verfügung.

Zur Datenerfassung wurde der Blutdruck jeder Ratte alle 5 Minuten für 10 Sekunden registriert. Die Meßpunkte wurden jeweils für eine Periode von 15 Minuten zusammengefaßt und der Mittelwert aus diesen Werten berechnet.

- 5 Die Prüfverbindungen wurden in einer Mischung aus Transcutol (10%), Cremophor (20%), H₂O (70%) gelöst und mittels Schlundsonde in einem Volumen von 2 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht. Die Prüfdosen lagen zwischen 0,3 -30 mg/kg Körpergewicht. Die Ergebnisse sind in Fig. 2 gezeigt.

10 **Thrombozytenaggregationshemmung in vitro**

Zur Bestimmung der Thrombozytenaggregation wurde Blut von gesunden Probanden beiderlei Geschlechts verwendet. Als Antikoagulans wurde einem Teil 3,8%iger Natriumzitratlösung 9 Teile Blut zugemischt. Das Blut wurde mit 900U/min für 15 20min zentrifugiert. Der pH Wert des gewonnenen plättchenreichen Plasmas wurde mit ACD-Lösung (Natriumcitrat/Citronensäure/Glucose) auf pH 6,5 eingestellt. Die Thrombozyten wurden anschließend abzentrifugiert und in Puffer aufgenommen und wiederum abzentrifugiert. Der Thrombozytenniederschlag wurde in Puffer aufgenommen und zusätzlich mit 2 mmol/l CaCl₂ versetzt.

20 Für die Aggregationsmessungen wurden Aliquots der Thrombozytensuspension mit der Prüfsubstanz 10 min bei 37°C inkubiert. Anschließend wurde die Aggregation durch Zugabe von Kollagen in einem Aggregometer ausgelöst und mittels der turbidometrischen Methode nach Born (Born, G.V.R., J.Physiol. (London), 168, 178-195, 25 1963) bei 37°C bestimmt. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 4

Bsp.-Nr.	IC ₅₀ (µM)
1	0,003

Messung der erektionsfördernden Wirksamkeit von Guanylatcyclyase-Stimulanten

Für das Zustandekommen einer vollständigen und anhaltenden Erektion müssen die cavernösen Arterien und die gesamte Schwellkörperarchitektur, die aus einem Netzwerk von glatten Muskelzellen und kollagenem Bindegewebe gebildet wird, maximal dilatieren, damit sich der Corpus cavernosum vollständig mit Blut füllen kann (Anderson K.-E. and Wagner G., "Physiology of Penile Erektion." *Physiological Reviews* 75, 191-236 (1995); Meinhardt W. Kropmann RF, Vermeig P, Lycclama a Nigelholt and Zwartendijk J. „The Influence of Medication on Erectile dysfunction.“ *Int. J. of Impotence Res.* 9, 17-26 (1997). Die Relaxation der glatten Muskulatur wird durch NO vermittelt, das bei sexueller Stimulation von nicht adreneregen, nicht cholinergen Nervenfasern in den Endothelzellen der Blutgefäße des Corpus cavernosum freigesetzt wird. NO aktiviert die Guanylatcyclyase, der daraus resultierende Anstieg des cGMP führt zur Dilatation der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum und damit zu einer Erektion. Zur Prüfung der Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Substanzen wurden wache Kaninchen eingesetzt. Die Spezies Kaninchen wurde gewählt, da die Neurophysiologie, die Haemodynamik und die Steuerung der Kontraktion und der Relaxation der glatten Muskulatur des Schwellkörpers bei Kanichen und Mensch recht ähnlich sind (Meyer MF, Taher H., Krah H., Staubesand J., Becker AJ, Kircher M., Mayer B., Jonas U., Forsmann WG., Stief Ch.G. „Intracarvenous Application of SIN-1 in Rabbit and Man: Functional and Toxological Results.“ *Annals Urol.* 27, 179-182 (1993); Taub HC, Lerner, SE, Melman A, Christ GJ „Relationship between contraction and relaxation in human and rabbit corpus cavernosum.“ *Urology* 42, 698-671, (1993).

Methode:

Adulte, männliche Chinchilla-Kaninchen mit einem Gewicht von 3 -5 kg werden nach Lieferung mehrere Tage in Einzelhaltung adaptiert. Sie haben freien Zugang zu Wasser und können zwei Stunden pro Tag Futter zu sich nehmen. Die Tiere werden

in einem 10/14 Stunden Tag-Nacht Rhythmus gehalten (Licht an, ab 8.00 Uhr), die Raumtemperatur beträgt 22 -24 °C.

Die Tiere werden direkt vor Versuchsbeginn gewogen. Für die intravenöse Administration wurden die erfindungsgemäßen Substanzen in einem Gemisch von
5 Transcutol (GATTEFOSSE GmbH) verdünnt mit 20% Cremophor (BASF) und Wasser im Verhältniss von 3/7 gelöst. Natriumnitroprussid wurde in 0,9% NaCl gelöst. Die Substanzen wurden in den in der Tabelle angegebenen Dosierungen in einem Volumen von 0,5 ml /kg die Ohrvene injiziert. Für die orale Gabe wurden die
10 Testsubstanzen in einer Mischung aus Glycerin: Wasser: Polyethylenglykol 6:10:9,69 gelöst und in den in der Tabelle angegebenen Dosierungen in einem Volumen von 1 ml/kg mit der Schlundsonde appliziert.

Die Wirkung von Guanylatcyclasestimulatoren wird durch NO-Donatoren verstärkt. Dies wurde mit der zusätzlichen Gabe von Natriumnitroprussid demonstriert.

Das Natriumnitroprussid wurde in einer Dosierung von 0,2 mg/kg gleichzeitig mit
15 der erfindungsgemäßen Substanz in die Ohrvene injiziert. Wurde die erfindungsgemäße Substanz oral gegeben so wurde diesen Tieren das Natriumnitroprussid 30 min. nach der oralen Gabe in die Ohrvene injiziert. Entsprechende Kontrollen mit dem Lösungsmittel und mit Natriumnitroprussid alleine wurden durchgeführt.

20 Unter Ruhebedingungen ist der Kaninchenpenis in der Schamregion nicht sichtbar und von der Penishaut vollständig bedeckt. Die Erektion wird gewertet, in dem man die Länge des hervortretenden Penis mit einer Schiebelehre misst. Die Messung wird 5, 10, 15, 30, 45, 60min. 120 und 180 min. nach Verabreichung der Substanz durchgeführt. Die Wirkung wird als Produkt der Länge des nicht von Fell bedeckten
25 Penis in [mm] und der Zeit die die Erektion anhält in [min.] berechnet.

Die intravenöse Injektion von Natriumnitroprussid bewirkt eine ca 10 min.anhaltende Erektion (110 [mm x min.]).

Tabelle 5: Erektionsfördernde Wirkung von Guanylatcyclase-Stimulatoren

(Einheit: [mm] x [min])

Substanz	Dosis i.v.	+SNP i.v.	-SNP i.v.	Dosis po	+SNP po	-SNP po
Bsp. 1	0,3mg/kg	140	0	1mg/kg	184	ng
	1mg/kg	369	184	3mg/kg	233	ng
				10mg/kg	375	ng
				30mg/kg	804	418
Bsp. 25	0,3mg/kg	85	0	3mg/kg	168	ng
	1mg/kg	245	0	10mg/kg	506	ng

5 Erläuterungen:

Die Substanzen wurden wie in den angegebenen Dosierungen verabreicht. Das Natriumnitroprussid wurde jeweils i.v.mit 0,2mg/kg gegeben. Wurde die erfindungsgemässe Substanz i.v. gegeben, so wurde das Natriumnitroprussid gleichzeitig verabreicht, bei oraler Gabe der erfindungsgemässen Substanz wurde es
 10 30 min. später gegeben. Alleine bewirkt Natriumnitroprussid einen Effekt von 100 [mm]x[min].

Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nicht-toxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen die erfindungsgemäßen
 15 Verbindungen der allgemeinen Formel (I) enthält sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

Die Wirkstoffe können gegebenenfalls in einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

20

Die therapeutisch wirksamen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen in einer Konzentration von etwa

0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gew.-%, der Gesamtmischung vorhanden sein.

5 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können außer den erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel (I) auch weitere pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

10 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 0,5 bis etwa 500, vorzugsweise 5 bis 100 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffe vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 80, insbesondere 3 bis 30mg/kg Körpergewicht.

15 Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

20

25

30

Beispiele**Abkürzungen:**

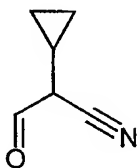
- 5 RT: Raumtemperatur
 EE: Essigsäureethylester
 BABA: n-Butylacetat/n-Butanol/Eisessig/Phosphatpuffer pH 6
 (50:9:25:15; org. Phase)

10 **Laufmittel für die Dünnschichtchromatographie:**

- T1 E1: Toluol - Essigsäureethylester (1:1)
 T1 EtOH1: Toluol – Methanol (1:1)
 C1 E1: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:1)
15 C1 E2: Cyclohexan – Essigsäureethylester (1:2)

Ausgangsverbindungen**Beispiel I: Cyclopropyl-3-oxopropionsäurenitril**

20



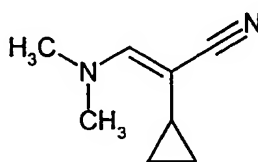
25

65.4 g (0.583 mol) Kaliumtertbutylat werden in 400 mL THF unter Argon gelöst. Bei Raumtemperatur wird eine Lösung von 21.5 g (0.265 mol) Cyclopropylacetonitril und 43.2 g (0.58 mol) Ethylformiat in 100 mL THF hinzugegeben. Die Reaktion wird 3 Stunden bei RT gerührt. Das THF wird abrotiert und der Rückstand zwischen 200 mL Eiswasser und 200 mL Essigsäureethylester verteilt. Die organische Phase

wird verworfen, während die wäßrige Phase mit Salzsäure auf pH=4 gebracht und zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert wird. Die organischen Extrakte werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Produkt wird roh im Kühlschrank gelagert und weiter umgesetzt.

5

Beispiel II: 2-Cyclopropyl-3-dimethylaminoacrylonitril

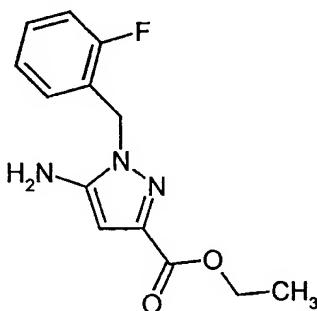


10 25 g (292.8 mmol) Cyclopropylacetonitril (durch das in US-3,454,575 beschriebene Verfahren erhältlich) werden mit 25.5 g (30.2 ml, 146.4 mmol) Bis(dimethylamino)-tert-butyloxymethan am Steigrohr 46 Stunden bei 100 °C gerührt. Man verdampft leichtflüchtige Komponenten im Vakuum und destilliert anschließend bei 0.1 Torr und 60 - 65°C.

15 Ausbeute 16.18 g (81 % d.Th.)

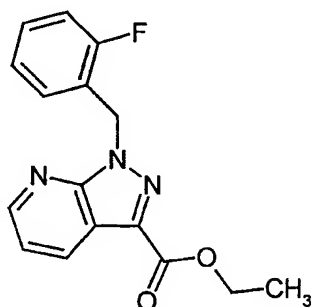
Auf analoge Weise zu Beispiel I und II können die entsprechenden Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und 1-Cyclopenten-1-yl-Derivate hergestellt werden.

20 Beispiel III: 5-Amino-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazol-3-carbonsäureethylester



100 g (0.613 mol) Natriumsalz des Cyanobrenztraubensäureethylester (Darstellung analog Borsche und Manteuffel, Liebigs Ann. 1934, 512, 97) werden unter gutem Rühren unter Argon in 2.5 l Dioxan bei Raumtemperatur mit 111.75 g (75 ml, 0.98 mol) Trifluoressigsäure versetzt und 10 min gerührt, wobei ein großer Teil des Eduktes in Lösung geht. Dann gibt man 85.93 g (0.613 mol) 2-Fluorbenzylhydrazin hinzu und kocht über Nacht. Nach Abkühlen werden die ausgefallenen Kristalle des Natriumtrifluoracetats abgesaugt, mit Dioxan gewaschen und die Lösung roh weiter umgesetzt.

10 Beispiel IV: 1-(2-Fluorbenzyl)- 1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-carbonsäureethylester

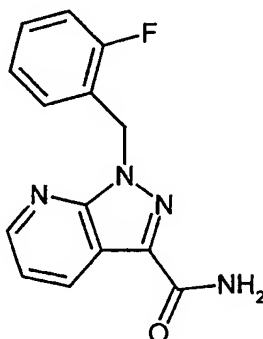


Die aus Beispiel III erhaltene Lösung wird mit 61.25 ml (60.77 g, 0.613 mol) Dimethylaminoacrolein und 56.28 ml (83.88 g, 0.736 mol) Trifluoressigsäure versetzt und unter Argon 3 Tage lang gekocht. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, der Rückstand in 2 l Wasser gegeben und dreimal mit je 1 l Essigester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit Magnesiumsulfat getrocknet und einrotiert. Man chromatographiert auf 2.5 kg Kieselgel und eluiert mit einem Toluol / Toluol-Essigester=4:1 -Gradienten. Ausbeute: 91.6 g (49.9 % d.Th. über zwei Stufen).

Smp. 85 °C

R_f (SiO₂, TIE1): 0.83

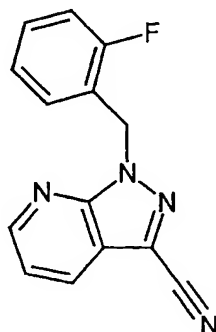
Beispiel V: 1-(2-Fluorbenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-carboxamid



- 5 10.18 g (34 mmol) des in Beispiel IV erhaltenen Esters werden in 150 ml mit Ammoniak bei 0 - 10°C gesättigtem Methanol vorgelegt. Man rührt zwei Tage bei Raumtemperatur und engt anschließend im Vakuum ein.

R_f (SiO₂, T1E1): 0.33

- 10 Beispiel VI: 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin



- 15 36.1 g (133 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-carboxamid aus Beispiel V werden in 330 ml THF gelöst und mit 27 g (341 mmol) Pyridin versetzt. Anschließend gibt man innerhalb von 10 min 47.76 ml (71.66 g, 341 mmol) Tri-fluoroessigsäureanhydrid hinzu, wobei die Temperatur bis auf 40 °C ansteigt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Anschließend wird der Ansatz in 1 l Wasser

gegeben und dreimal mit je 0.5 l Essigester extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und mit 1 N HCl gewaschen, mit MgSO_4 getrocknet und einrotiert.

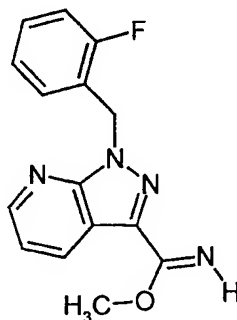
Ausbeute: 33.7 g (100% d.Th.)

5 Smp: 81°C

R_f (SiO_2 , T1E1): 0.74

Beispiel VII: 1-(2-Fluorbenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin-3-carboximidsäure methylester

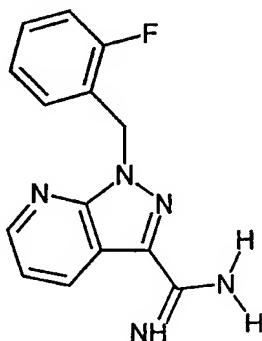
10



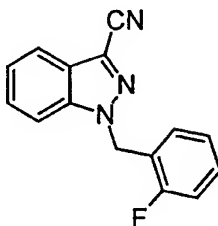
Man löst 30.37 g (562 mmol) Natriummethylat in 1.5 l Methanol und gibt 36.45 g (144.5 mmol) 3-Cyano-1-(2-fluorbenzyl)-1*H*-pyrazolo[3,4-*b*]pyridin (aus Beispiel VII) hinzu. Man rührt 2 Stunden bei Raumtemperatur und setzt die erhaltene Lösung

15 direkt für die nächste Stufe ein.

20

Beispiel VIII: 1-(2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboxamidin

- 5 Die aus Beispiel VII erhaltene Lösung von (2-Fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin-3-carboximidsäuremethylester in Methanol wird mit 33.76 g (32.19 ml, 562 mmol) Eisessig und 9.28 g (173 mmol) Ammoniumchlorid versetzt und über Nacht unter Rückfluß gerührt. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum, verreibt den Rückstand gut mit Aceton und saugt den ausgefallenen Feststoff ab.
- 10 Man gibt in 2 l Wasser, versetzt unter Rühren mit 31.8 g Natriumcarbonat und extrahiert dreimal mit insgesamt 1 l Essigester, trocknet die organische Phase mit Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum ein.
- Ausbeute 27.5 g (76.4 % d.Th. über zwei Stufen)
- Smp.: 86 °C
- 15 R_f (SiO₂, TlEtOH1): 0.08

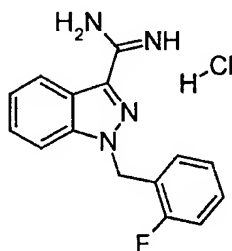
Beispiel IX: 1-(2-Fluorbenzyl)-3-cyanindazol

- 5 12.0 g (83.9 mmol) 3-Cyanindazol [Herstellung vgl. Salkowski, Chem. Ber. 17 (1884), 508] wurden unter Argon in 100 ml abs. THF gelöst und 20.6 g (109 mmol) 2-Fluorbenzylbromid zugegeben. Unter Eiskühlung wurden portionsweise 2.55 g (100 mmol) Natriumhydrid (95proz.) zugefügt. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wurde am Rotationsverdampfer auf ca. ein Viertel des Volumens
- 10 eingengt und mit H₂O und Ethylacetat versetzt. Die wäßrige Phase wurde nochmals mit Ethylacetat extrahiert. Trocknen der vereinigten organischen Phasen über MgSO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer lieferte das Produkt.

Ausb.: 19.5 g (93%)

R_F-Wert: 0.69 (Kieselgel; Cyclohexan/Ethylacetat 1:1)

15

Beispiel X: 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid

- 20 Eine aus 190 mg (8.26 mmol) NaOMe und 30 ml abs. Methanol bereitete Natriummethanolat-Lösung wurde zu einer Lösung aus 20.0g (79.7 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)-3-cyanindazol (aus Beispiel IX) in 200 ml Methanol gegeben und 22 h

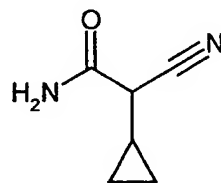
bei 40°C gerührt. Nach Zugabe von 0.46 ml Essigsäure und 4.30 g NH₄Cl wurde weitere 24 h bei 40°C gerührt und die Mischung anschließend am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Aufnehmen des Rückstands in Aceton und Absaugen des verbleibenden Niederschlags lieferte nach Trocknung im Hochvakuum das Produkt in Form eines hellbeigen Pulvers.

Ausb.: 20.5 g (84%)

Smp.: > 230°C

MS-EI: *m/z* (%) = 268 (31, M⁺ der freien Base), 251 (15), 109 (100).

10 Beispiel XI: 2-Cyanocyclopropylacetamid



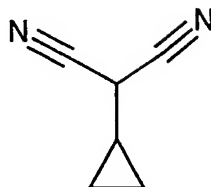
1,5 g (9,8 mmol) 2-Cyanocyclopropyleessigsäureethylester (Herstellung nach Li, J. Med. Chem. 1996, 39, 3070) werden in 14 ml methanolischen Ammoniak (7N) gelöst. Nach vier Tagen wird die Lösung einrotiert und der Feststoff mit wenig Methanol nachgewaschen.

Ausbeute: 456 mg (37,5 % d. Th.).

MS (DCI-NH₃): 142 (100 %, M⁺NH₄)

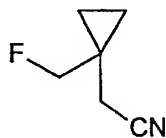
20

25

Beispiel XII: 2-Cyclopropylmalondinitril

5

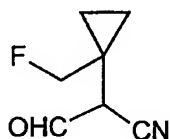
440 mg (3,54 mmol) 2-Cyanocyclopropylacetamid (aus Beispiel XI) werden zweimal mit Toluol abrotiert um das Methanol zu entfernen und die Substanz wird in 15 ml Tetrahydrofuran:Dichlormethan (2:1) gelöst. In drei gleichen Portionen im Abstand von 30 Minuten werden insgesamt 2,53 g (10,63 mmol) des Burgess Reagenzes
10 zugegeben. Nach weiteren dreißig Minuten wird das Reaktionsgemisch direkt an 20 g Kieselgel mit Cyclohexan/Essigsäureethylester (2:1 bis 1:1) chromatographiert.
Ausbeute: 122 mg (32,4 % d. Th.)
 R_f (SiO₂, C1E1): 0,65

15 Beispiel XIII: 1-Cyanmethyl-1-fluormethyl-cyclopropan

8.85 g (72,2 mmol) 1-Chlormethyl-1-fluormethyl-cyclopropan, 4,60 g (93,8 mmol)
20 Natriumcyanid und 433mg (2,89 mmol) Natriumiodid wurden in 72 ml Triäthylenglykol bei 140°C 30 Minuten erhitzt. Die auf Raumtemperatur abgekühlte Mischung wurde mit je 150 ml Dichlormethan und Wasser versetzt, die organische Phase mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über MgSO₄ getrocknet und bei Raumtemperatur am Rotationsverdampfer zur Trockne eingengt. Das flüssige Pro-
25 dukt wurde ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

Ausbeute: 5,44 g (67 %)

Beispiel XIV: 2-[(1-Fluormethyl)cycloprop-1-yl]-2-formylacetonitril



5

9,20 g (82,1 mmol) Kalium-tert.-butanolat wurde unter Argon in 80 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) vorgelegt und die Mischung mit einer Lösung aus 4,21 g (37,3 mmol) 1-Cyanmethyl-1-fluormethyl-cyclopropan (Bsp. XIII) und 9,24 g (125 mmol) Ethylformiat in 20 ml wasserfreiem THF versetzt. Nach 3-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde am Rotationsverdampfer zur Trockne eingeeengt und der Rückstand mit je 150 ml Eiswasser und Ethylacetat versetzt. Die wäßrige Phase wurde abgetrennt und mit verdünnter Salzsäure auf pH 4 eingestellt. Durch zweifache Extraktion mit je 100 ml Ethylacetat, Trocknen der Organischen Phase über MgSO₄ und Abziehen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer konnte das Produkt isoliert werden. Es wurde ohne weitere Reinigung in der nächsten Reaktion eingesetzt.

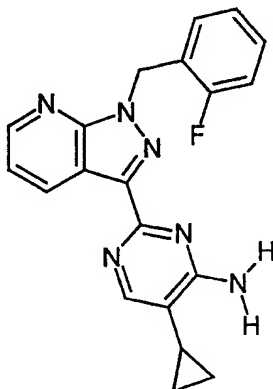
15

Ausbeute: 4,03 g (77 %)

Herstellungsbeispiele

Beispiel 1: 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin

5



Vorschrift A

- Man zerreibt 2 g (7.4 mmol) des Amidins aus Beispiel VIII, bis es eine puderförmige Konsistenz hat. Das klumpenfreie Edukt wird mit 4 g (29.4 mmol) 2-Cyclopropyl-3-dimethylaminoacrylonitril aus Beispiel II versetzt und mit dem Spatel und Ultraschallbad innigst vermischt, bis eine homogene Milch entstanden ist. Man legt ein Wasserstrahlvakuum an, wobei die Mischung aufschäumt. Anschließend wird der Ansatz unter Umschwenken in ein 106 °C heißes Ölbad getaucht, wobei die Lösung klar wird. Nach 2 Stunden beginnt der Inhalt des Kölbchens sich zu verfestigen. Man läßt am Vakuum über Nacht bei 106 °C. Der entstandene Feststoff wird mit Toluol verrührt, abgesaugt und mit Ether gewaschen. Der Rückstand wird in 50 ml kochendem Acetonitril aufgenommen und abgesaugt. Der hier anfallende Rückstand wird in 25 ml kochendem Dimethylformamid aufgenommen und wieder abgesaugt.
- Beide Filtrate werden vereinigt und einrotiert.

Ausbeute: 0.85 g (31.2 % d.Th.)

Smp.: 210 °C

MS (ESI-POS): 361 (100%, M+H)

¹H-NMR (300 MHz, d⁶-DMSO): 0.61 (m, 2H, 2-Cyclopropyl), 0.9 (m, 2H, 2-Cyclopropyl), 1.65 (m, 1H, 1-Cyclopropyl), 5.7 (s, 2H, Benzyl-CH₂), 6.98 (breites s, 2H, NH₂), 7.1-7.3 (peak cluster, 3H, aromatische Benzyllische H_{3,5,6}), 7.3-7.4 (peak cluster, 2H, H₅, Benzyllische H₄), 8.0 (1H, Pyrimidinyl-H₆), 8.6 (d, 1H, H₆), 8.95 (d, 1H, H₄)

Vorschrift B

20.0 g (74.3 mmol) des Amidins aus Beispiel VIII und 28.4 g (260.0 mmol) des rohen 2-Cyclopropyl-3-oxopropionsäurenitril aus Beispiel I in 280 mL Toluol werden zusammengegeben, im Ultraschallbad vermischt und die Mischung über Nacht zum Rückfluß erhitzt. Die Lösung wird bis zur Hälfte einrotiert, abgekühlt, abgesaugt und mit Essigsäureethylester gewaschen. Das Filtrat wird konzentriert und an Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063mm) mit Cyclohexan/Essigester 1:1 als Eluenten chromatographiert. Der Rückstand wird in 50 mL kochendem Toluol aufgenommen und abgesaugt. Beide Lösungen werden vereinigt, einrotiert und mit Toluol rekristallisiert.

Ausbeute: 8.38 g (31.3 % d. Th.).

R_f (SiO₂, C1E2): 0.23

Smp: 209°C

Vorschrift C (Methode ohne Lösungsmittel)

103.7 mg (0.38 mmol) des Amidins aus Beispiel VIII und 168.1 mg (1.54 mmol) des rohen 2-Cyclopropyl-3-oxopropionsäurenitril aus Beispiel I in 0.5 mL Toluol werden zusammengegeben und im Ultraschallbad vermischt. Das Toluol wird im Vakuum verdampft und die Mischung ohne Lösungsmittel im offenen Gefäß auf 100-105°C erhitzen. Die Mischung wird nach eine Stunde abgekühlt, mit Dichlormethan gelöst, mit 1 g Kieselgel versetzt und einrotiert.

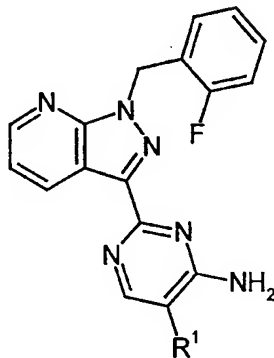
Die Substanz wird zur Reinigung an Kieselgel 60 (Korngröße 0,040-0,063mm) mit Cyclohexan/Essigester 1:1 als Eluenten chromatographiert.

Ausbeute: 50.0 mg (36.0 % d. Th.).

R_f (SiO₂, C1E2): 0.23

In Analogie zur den oben aufgeführten Vorschriften erfolgt die Herstellung der folgenden Verbindungen (Bsp. 2 bis 5):

5



Beispiel 2: 3-(4-Amino-5-cyclobutylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo [3,4-b]pyridin

10 R¹ = Cyclobutyl
Smp. 214 °C

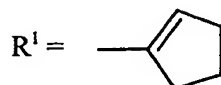
Beispiel 3: 3-(4-Amino-5-cyclopentylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo [3,4-b]pyridin

15 R¹ = Cyclopentyl
Smp. 208 °C

Beispiel 4: 3-(4-Amino-5-cyclohexylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo [3,4-b]pyridin

20 R¹ = Cyclohexyl
Smp. 213°C

Beispiel 5: 3-(4-Amino-5-(1-cyclopenten-1-yl)-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



Smp. 228°C.

5

Beispiel 6: 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin, Hydrochlorid

Man löst 0.3 g (0.83 mmol) 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 1 in 50 ml heißem Acetonitril und gibt 0.9 ml 1 N HCl (0.9 mmol) hinzu. Anschließend werden die ausgefallenen Kristalle abgesaugt.

10

Ausb. 0.24 g (72.7 % d.Th.)

Smp. 279 °C.

15

Beispiel 7: 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin, Tosylat

Man löst 0.3 g 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin aus Beispiel 1 in 50 ml heißen Acetonitril und gibt 160 mg p-Toluolsulfonsäure hinzu. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur saugt man die ausgefallenen Kristalle ab.

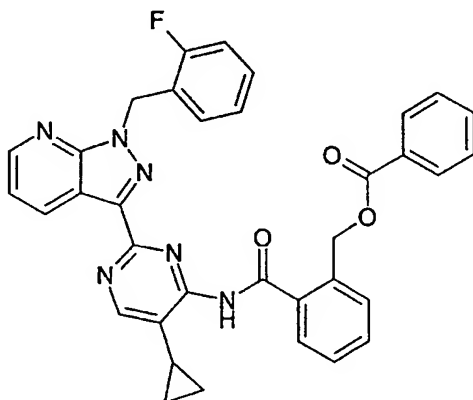
20

Ausbeute: 303 mg (68.8 % d.Th.),

Smp. 203 °C

25

Beispiel 8: 3-[4-(2-(Benzoyloxymethyl)benzoylamino)-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl]-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



5

105 mg (2.62 mmol) Natriumhydrid (60%ig ölige Suspension) wird bei Raumtemperatur in 20 mL THF suspendiert. 472 mg (1.31 mmol) des Amins aus Beispiel 1 in 10 mL THF und 432 mg (1.57 mmol) 2-(Benzoyloxymethyl)benzoylchlorid in 5 mL THF werden zugegeben. Die Lösung wird mit Wasser versetzt, mit Essigsäureethylester extrahiert und mit 1M Salzsäure und NaHCO₃ Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Die Substanz wird mehrfach mit Cyclohexan digeriert.

10

Ausbeute: 474 mg (60.4 % d. Th.)

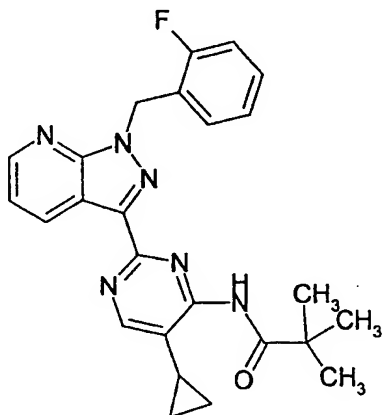
Rf: 0.61 (SiO₂, C1E2)

15

Smp: 134-136°C

20

Beispiel 9: 3-(5-Cyclopropyl-4-(2,2-dimethylpropanoyl)aminopyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



5

60 mg (0.17 mmol) des Amins aus Beispiel 1 werden in Dichlormethan aufgenommen, 30 mg (0.25 mmol) Pivaloylchlorid, 26 mg (0.33 mmol) Pyridin und eine katalytische Menge Dimethylaminopyridin werden zugeben und die Lösung wird vier Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird mit 1N Salzsäure und gesättigter NaHCO₃ Lösung gewaschen, mit MgSO₄ getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird auf Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 1:1 als Eluenten chromatographiert.

10

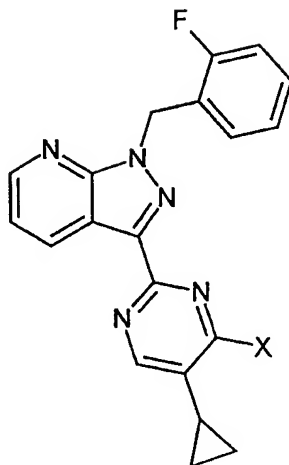
Ausbeute: 24.8 mg (33.5% d. Th.)

Rf: 0.59 (SiO₂, EE)

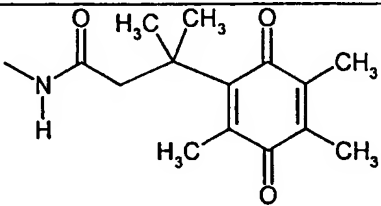
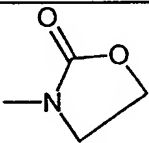
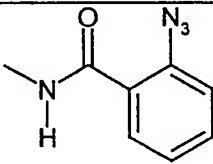
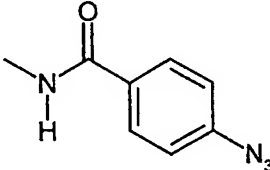
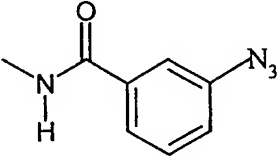
15

20

Auf analoge Weise sind erhältlich:

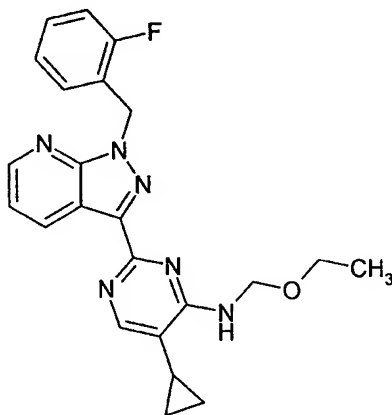


Bsp.	X	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (SiO ₂)
10 (aus 1 und CH ₃ COCl)		5,1	0,36(C1E2)
11 (aus 1 und CH ₃ COCl)		55,4	0,53(C1E2)
12 (aus 1 und CH ₃ SO ₂ Cl)		11,8	0.79(BABA)
13 (aus 1 und Chlor- ameisensäure- ethylester)		42,9	0.64 (EE)

Bsp.	X	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (SiO ₂)
14 (aus 1 und dem entsprechenden Säurechlorid)		17,0	0,29 (C1E1)
15 (aus 1 und Chlorameisen- säure-2-chlor- ethylester)		21,3	0,60 (EE)
16 (aus 1 und o- Azidobenzoyl- chlorid)		7,1	0,69 (EE)
17 (aus 1 und p- Azidobenzoyl- chlorid)		72,9	0,37 (C1E1)
18 (aus 1 und m- Azidobenzoyl- chlorid)		26,7	0,32 (C1E1)

BABA: 50 mL n-Butylacetat + 9 mL n-Butanol + 25 mL Eisessig + 15 mL Phosphatbuffer pH 6 werden geschüttelt. Die sich abtrennende wäßrige, untere Phase wird verworfen.

Beispiel 19: 3-(5-Cyclopropyl-4-(ethoxymethylamino)pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluor-benzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



5

195.5 mg (0.54 mmol) des Amins aus Beispiel 1 werden in 5 mL Ethanol gelöst. 0.9 mL (10.85 mmol) 37%ig Formaldehydlösung werden zugegeben und die Lösung wird 24 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Die Lösungsmittel werden im Vakuum eingedampft und das Rohprodukt wird auf Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 2:1

10 bis Essigester chromatographiert.

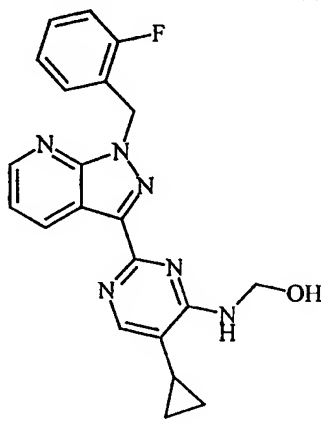
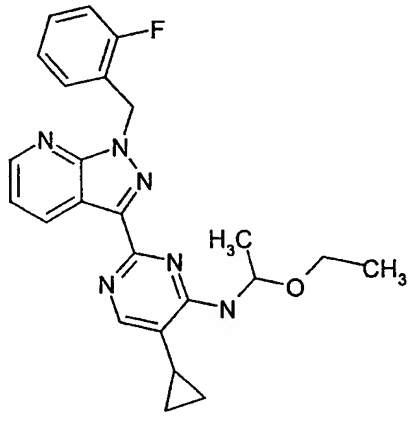
Ausbeute: 87.1 mg (38.4 % d. Th.)

Rf: 0.51 (SiO₂, EE)

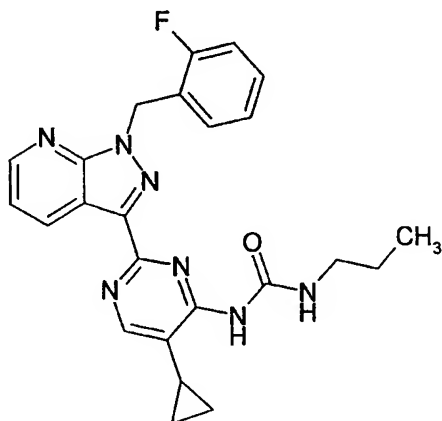
15

20

Analog kann dargestellt werden:

Bsp.	X	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (SiO ₂)
20 (aus 1 und Formaldehyd)		70,9	0,38 (EE)
21 (aus 1 und Acetaldehyd/ Ethanol)		28,0	0,59 (EE)

Beispiel 22: 3-(5-Cyclopropyl-4-(propylaminocarbonylamino)pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



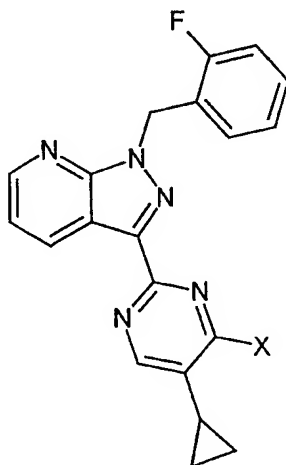
5

106 mg (0.29 mmol) des Amins aus Beispiel 1 werden unter Argon in Dichlormethan suspendiert und bei 0°C mit 137.6 mg (1.62 mmol) Propylisocyanat versetzt. Die Mischung wird zum Rückfluß 38 Stunden erhitzt. Die Substanz wird auf Kieselgel mit Cyclohexan/Essigester 1:1 bis Essigester als Eluenten chromatographiert.

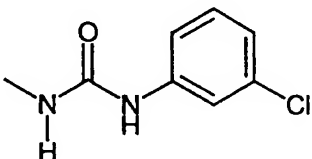
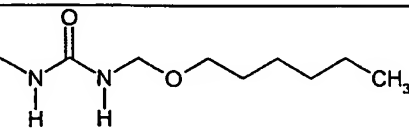
10 Ausbeute: 52 mg (39.6% d. Th.)

Rf: 0.58 (SiO₂, EE)

Analog können dargestellt werden:

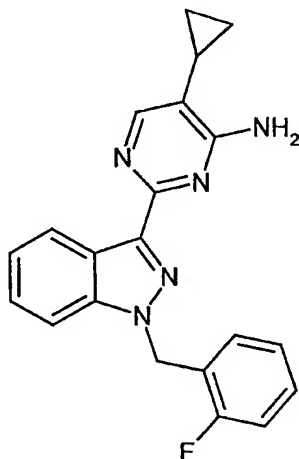


15

Bsp.	X	Ausbeute (% d.Th.)	R _f (SiO ₂)
23 (aus 1 und m-Chlorphenylisocyanat)		55,8	0,60 (CE)
24 (aus 1 und Hexyloxy-methylisocyanat)		11,3	0,29 (CE)

Beispiel 25: 3-(4-Amino-5-cyclopropyl-2-pyrimidyl)-1-(2-fluorbenzyl)indazol

5



10

Unter Argon wurden 1.08 g (6.00 mmol) Natriummethanolat-Lösung (30proz. in Methanol) mit 15 ml abs. Methanol und 1.83 g (6.00 mmol) 1-(2-Fluorbenzyl)indazol-3-amidiniumchlorid aus Beispiel X versetzt. Nach 5-minütigem Rühren bei Raumtemperatur wurden 816 mg (6.00 mmol) 2-Cyclopropyl-3-dimethylaminoacrylnitril aus Beispiel II zugegeben und über Nacht unter Rückfluß erhitzt. Nach

Abkühlen auf Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt und in Pentan verrührt. Erneutes Absaugen des Niederschlags und Trocknen im Hochvakuum lieferte das Produkt in Form eines nahezu weißen Feststoffs.

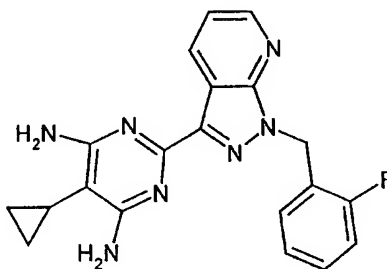
Ausb.: 700 mg (32%)

5 Smp.: 218°C

¹H-NMR: (400 MHz, D₆-DMSO), δ = 0.61 (m, 2H, Cyclo-Pr-CH₂), 0.91 (m, 2H, Cyclo-Pr-CH₂), 1.67 (m, 1H, Cyclo-Pr-CH), 5.80 (s, 2H, CH₂), 6.99 (br. s, 2H, NH₂), 7.04 - 7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.20 - 7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.31 - 7.38 (m, 1H, Ar-H), 7.43 (t, 1H, Ar-H), 7.73 (d, 1H, Ar-H), 7.99 (s, 1H, Ar-H), 8.63 (d, 1H, Ar-H).

10

Beispiel 26: 3-(4,6-Diamino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



15

155 mg (0,57 mmol) des Amidins aus Beispiel VIII und 122 mg (1,15 mmol) 2-Cyclopropylmalondinitril aus Bsp. XII werden in Dichlormethan zusammengegeben und im offenen Gefäß auf 105°C erhitzt. Nach einer Stunde wird die Reaktionsmischung fest. Nach drei Stunden wird die Mischung abgekühlt, mit Toluol digeriert, filtriert und bei Hochvakuum getrocknet.

20

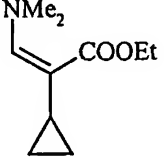
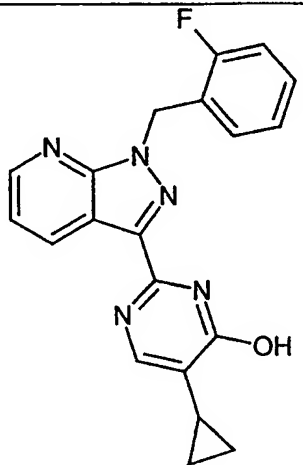

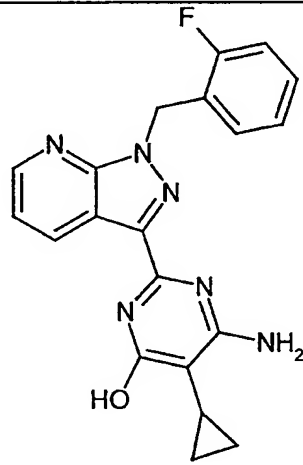
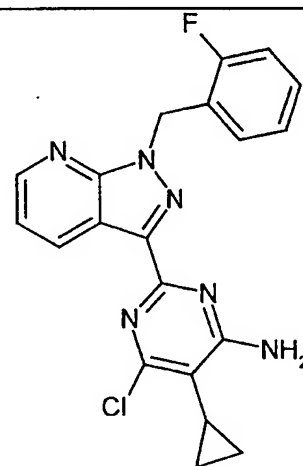
Ausb.: 156 mg (72,3 % d. Th.)

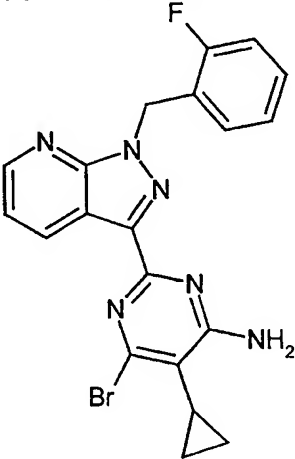
R_f(SiO₂, BABA): 0,37

Smp.: 198-200°C

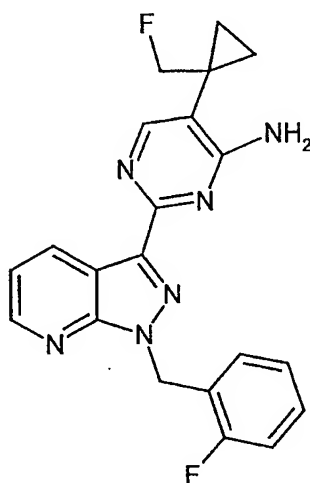
25

In Analogie zu Beispiel 26 erhält man die folgenden Verbindungen:

Bsp.	X	Ausbeute (% d. Th.)	R _f (SiO ₂)
27 (aus VIII und NMe ₂ )		12,2	0,63 (BABA)
28 (aus VIII und EtOOC-CH(CN)- )		13,2	0,70 (EE)
29 (aus 28 durch Umsetzung mit POCl ₃ /PhNMe ₂)		100	0.75 (EE)

Bsp.	X	Ausbeute (% d. Th.)	R _f (SiO ₂)
30 (aus 28 durch Umsetzung mit PBr ₃ /PhNMe ₂)		21,9	0.19 (SiO ₂ , C1E1)

Beispiel 31: 3-[4-Amino-5-(1-Fluormethyl)cycloprop-1-yl]-pyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridin



5

1,00 g (3,70 mmol) des Amidins aus Bsp. VIII und 1,83 g (13,0 mmol) 2-[(1-Fluormethyl)cycloprop-1-yl]-2-formylacetonitril aus Bsp. XIV wurden in 30 ml Toluol suspendiert. Die Mischung wurde 5 Minuten mit Ultraschall beschallt und anschließend unter Rückfluß erhitzt. Nach Einengen am Rotationsverdampfer wurde

10

an Kieselgel chromatographiert (C → C1:E1 → EE). Die polarste Fraktion mußte einer weiteren Säulenchromatographie unterzogen werden, wobei wiederum mit Gradient (C/EE) gearbeitet wurde, aber dem Eluens jeweils 1 % Triethylamin zugesetzt wurde.

5 Ausbeute: 486 mg (34 % d. Th.)
 Smp.: 220°C
 R_f Wert: 0,19 (C1:E1)

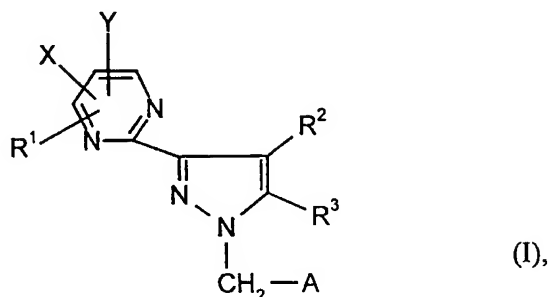
10

15

20

Patentansprüche

1. Substituierte Pyrazolderivate der allgemeinen Formel (I),



5

in welcher

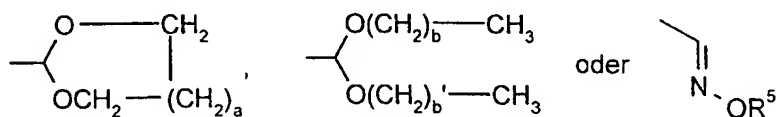
- mindestens einer der Substituenten R¹, X und Y für gesättigtes oder teilweise ungesättigtes C₃-C₈-Cycloalkyl steht,
- das gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein kann durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Benzyloxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl
- und/oder gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann,

und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 20 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkynyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, einen 5- bis 6-gliedrigen aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen und/oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder durch einen Rest der Formel $-OR^4$ substituiert sein können,

worin

R^4 geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für einen Rest der Formel



stehen, worin

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1, 2 oder 3 bedeuten,

5 R⁵ Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R¹, X und/oder Y für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der auch über eine -CO-Brücke mit dem
10 Pyrimidin verknüpft sein kann, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann, 1 bis 4 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann, der auch über N gebunden sein kann, der gegebenenfalls eine Carbonylgruppe als Ringglied enthalten kann und
15 der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

20 und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R¹, X und/oder Y für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder

25 für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen,

oder

für Arylthio mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Heteroarylthio stehen,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R¹, X und/oder Y für Reste der
30 Formeln -SO₃H oder S(O)c₄R⁶ stehen,

worin

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

5 R^6 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen, Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder
10 verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für einen Rest der Formel $PO(OR^7)(OR^8)$ stehen,

15

worin

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder Benzyl bedeuten,

20

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für Oxycycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen oder für Reste der Formeln
25 $-NH-C(=NH)NH_2$, $CON=C(NH_2)_2$ oder $-C=NH(NH_2)$, $(CO)_dNR^9R^{10}$ oder $-NHCONR^9R^{10}$ stehen,

25

worin

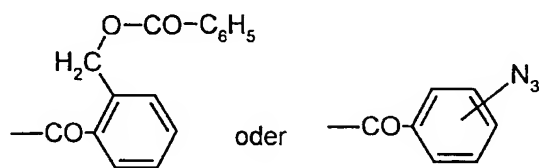
30

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges
 oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen oder
 Cycloalkyl mit 3 bis 14 Kohlenstoffatomen, Aryl mit 6 bis 10
 Kohlenstoffatomen oder einen 3- bis 10-gliedrigen Ring mit bis
 zu 5 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N-
 gebunden sein kann, bedeuten, wobei die genannten Reste
 gegebenenfalls durch Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatom,
 Heterocyclyl, Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen,
 Hydroxy, Amino oder geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy,
 Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6
 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und im Fall, daß $d = 0$ bedeutet,

R^9 und R^{10} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis
 14 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes
 Hydroxyalkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges
 oder verzweigtes Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 12
 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes
 Alkoxycarbonyl oder Alkoxyalkyl mit jeweils bis zu 6
 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-SO_2R^{11}$ oder
 Reste der Formeln



bedeuten können,

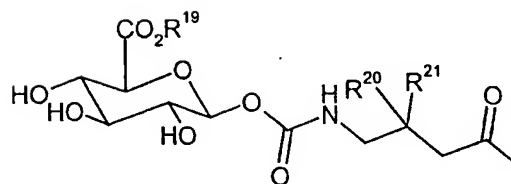
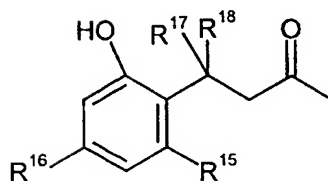
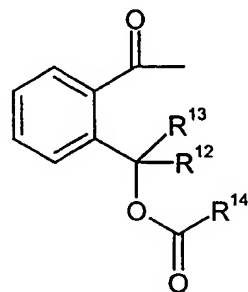
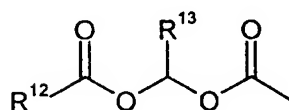
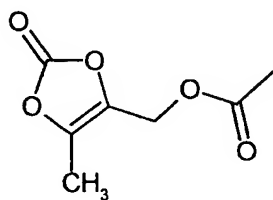
worin

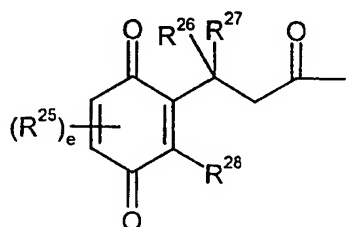
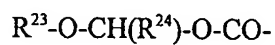
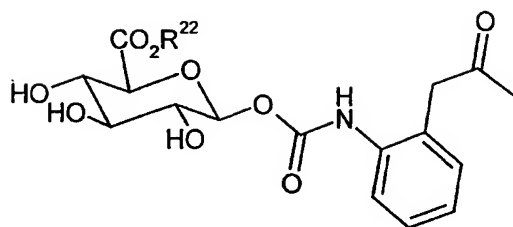
R^{11} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

5

und/oder

R^9 und R^{10} Reste der Formeln





bedeuten

in welchen

5

R^{12} , R^{13} und R^{15} bis R^{28} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

15

R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff; Alkyl mit bis zu 14 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls durch

Hydroxyl oder Alkoxy mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen substituiert ist; Aryl mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, bedeuten,

5 R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen anellierten Phenylring oder einen anellierten 6- gliedrigen gesättigten oder aromatischen Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, S und/oder O bilden,
10 der gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das
15 seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
20 und/oder der anellierte Phenylring oder der anellierte 6- gliedrige gesättigte oder aromatische Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-NR^{29}R^{30}$ substituiert ist,

20

worin

25 R^{29} und R^{30} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

25

oder

30 R^{29} Wasserstoff bedeutet und

30

R^{30} Acyl mit bis zu vier Kohlenstoffatomen bedeutet

5 und/oder der anellierte Phenylring oder der anellierte 6- gliedrige gesättigte oder aromatische Heterocyclus gegebenenfalls durch Phenyl substituiert sind, das seinerseits bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann

10 und/oder der anellierte Phenylring oder der anellierte 6- gliedrige gesättigte oder aromatische Heterocyclus gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel $-N=CH-NR^{31}R^{32}$ substituiert sind,

worin

15 R^{31} und R^{32} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeuten,

A für einen 5- oder 6-gliedrigen aromatischen oder gesättigten Heterocyclus mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O oder für Phenyl steht, die gegebenenfalls bis zu 3-fach gleich oder verschieden durch Amino, 20 Mercaptyl, Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkyloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Trifluormethyl, Azido, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder 25 verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder

durch eine Gruppe der Formel $-(CO)_r-NR^{33}R^{34}$ substituiert ist,

30 worin

f eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

R^{33} und R^{34} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, Phenyl,
Benzyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder
Acyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten,

und deren isomere Formen und Salze.

2. Verbindungen nach Anspruch 1,

worin

mindestens einer der Substituenten R^1 , X und Y für Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl steht, die
gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert sein können durch Amino, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxyl, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, Sulfonamino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Benzyloxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylsulfonamino, Alkylthio, Alkoxycarbonyl mit jeweils
bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl
und/oder gegebenenfalls durch

geradkettiges oder verzweigtes oder cyclisches Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Amino, Mercaptyl, Carboxyl, Hydroxy, Morpholino, Piperidino, Pyrrolidino, geradkettiges, cyclisches oder verzweigtes Acyl, Acylamino, Alkoxy, Alkylamino, Dialkylamino, Alkylsulfonyl, Alkylthio, Phenyl, Alkylsulfonamino, Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen substituiert sein kann,

und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Azido, Formyl, Mercaptyl, Carboxyl,

Hydroxy, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Halogen, Phenyl oder geradkettiges oder verzweigtes Alkenyl oder Alkynyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Alkyl mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen stehen, wobei sowohl Alkenyl, Alkynyl und/oder Alkyl gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Azido, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxy-carbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, Halogen, Cyano, Dialkylamino mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Alkylamino mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen und/oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl oder durch einen Rest der Formel -OR⁴ substituiert sein können,

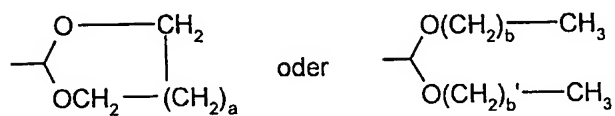
worin

15

R⁴ geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R¹, X und/oder Y für einen Rest der Formel

20



stehen, worin

25

a, b und b' gleich oder verschieden sind und eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeuten,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für einen 3- bis 8-gliedrigen Ring stehen, der auch über eine -CO-Brücke mit dem Pyrimidin verknüpft sein kann, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann, der auch über N gebunden sein kann, der
5 gegebenfalls eine Carbonylgruppe als Ringglied enthalten kann und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy, Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl
10 oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen stehen, das
15 gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,
oder
für geradkettiges oder verzweigtes Acyloxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen,
oder
20 für Phenylthio stehen,
und/oder
für Reste der Formeln -SO₃H oder S(O)_cR⁶ stehen,

25 worin

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

30 R^6 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die

Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

5

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für einen Rest der Formel $PO(OR^7)(OR^8)$ stehen,

worin

10

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Phenyl oder Benzyl bedeuten,

15

und/oder die gegebenenfalls verbleibenden Reste R^1 , X und/oder Y für Oxycycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für Reste der Formeln $-NH-C(=NH)NH_2$, $-CON=C(NH_2)_2$ oder $-C=NH(NH_2)$, $(CO)_dNR^9R^{10}$ oder $-NHCONR^9R^{10}$ stehen,

worin

20

d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

25

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Phenyl oder einen 3- bis 6-gliedrigen Ring mit bis zu 3 Heteroatomen aus der Reihe N, O, S, der auch über N-gebunden sein kann, bedeuten,

30

wobei die genannten Reste gegebenenfalls durch Phenyl, Cyclopropyl, Cyclopentyl, Hydroxy, Amino oder geradkettiges

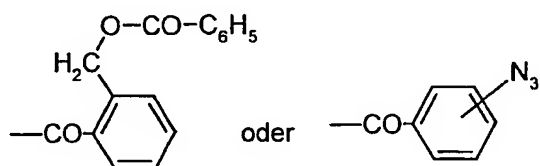
oder verzweigtes Alkoxy, Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

und im Fall, daß $d = 0$ bedeutet,

5

R^9 und R^{10} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches Acyl mit bis 6 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Hydroxyalkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 10 Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen oder einen Rest der Formel $-SO_2R^{11}$ oder einen Rest der Formeln

10



15

bedeuten können,

worin

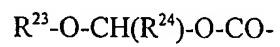
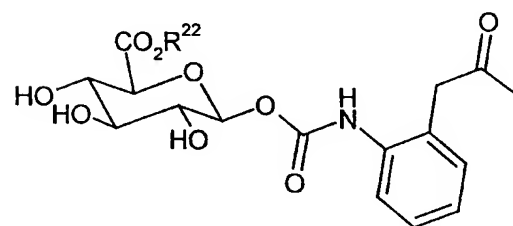
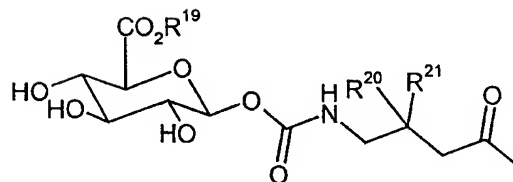
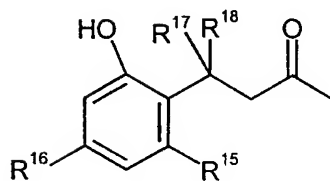
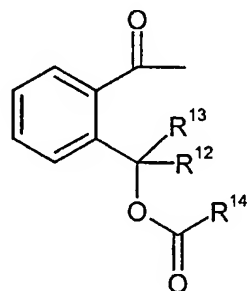
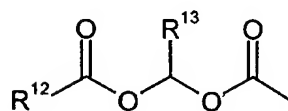
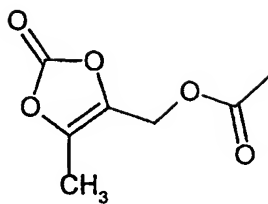
20

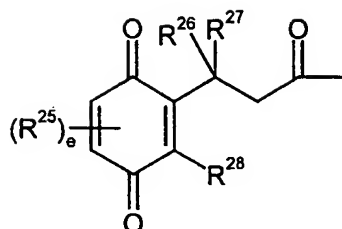
R^{11} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 3 Kohlenstoffatomen bedeutet,

und/oder

25

R^9 und R^{10} Reste der Formeln





bedeuten,

in welchen

5

R^{12} , R^{13} , und R^{15} bis R^{28} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

10

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

und

15

R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen bedeutet,

20

R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff; Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, das gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Alkoxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist, bedeuten,

25

R² und R³ unter Einbezug der Doppelbindung einen anellierten Phenyl-, Pyridyl-, Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinylring bilden, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Formyl, Carboxyl, Hydroxyl, Mercaptyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen, Nitro, Cyano, Azido, Fluor, Chlor, Brom oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 5 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das seinerseits durch Hydroxy, Amino, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann, und/oder die oben aufgeführten heterocyclischen Ringe oder Phenyl, gegebenenfalls durch eine Gruppe der Formel -NR²⁹R³⁰ substituiert sind,

15 worin

R²⁹ und R³⁰ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

20

oder

R²⁹ Wasserstoff bedeutet

25 und

R³⁰ Formyl betyder

30 und/oder die oben aufgeführten anellierten Phenyl-, Pyridyl-,
Pyrimidinyl-, Pyrazinyl- oder Pyridazinyl-Ringe gegebenenfalls durch
Phenyl substituiert sind, das seinerseits durch Fluor, Chlor, Brom oder

durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

5 A für Thienyl, Tetrahydropyranyl, Tetrahydrofuranyl, Phenyl, Morpholinyl, Pyrimidyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl oder Pyridyl steht, die gegebenenfalls bis zu 2-fach gleich oder verschieden durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkylthio, Alkylloxyacyl, Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen, Fluor, Chlor oder Brom substituiert sind,

10

und deren isomere Formen und Salze.

3. Verbindungen nach Anspruch 1,

15

wobei

mindestens einer der Substituenten R¹, X und Y für Cyclopropyl, das gegebenenfalls durch Hydroxy oder Fluormethyl substituiert ist, Cyclobutyl, Cyclopentenyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl steht,

20

und wobei die gegebenenfalls verbleibenden Reste R¹, X und/oder Y gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, Hydroxy, Halogen oder Azido stehen,

und/oder

25

für einen 3- bis 6-gliedrigen Ring stehen, der gesättigt, ungesättigt und/oder partiell ungesättigt sein kann und 1 bis 3 Heteroatome aus der Reihe N, O, S, SO, SO₂ enthalten kann, der gegebenenfalls eine Carbonylgruppe als Ringglied enthalten kann, der auch über N gebunden sein kann, und der gegebenenfalls ein- oder mehrfach, gleich oder

30

verschieden durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist, das gegebenenfalls durch Hydroxy,

Amino, Halogen, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl, Alkoxy, Alkoxycarbonyl oder Acylamino mit jeweils bis zu 4 Kohlenstoffatomen substituiert ist,

und/oder

5 für geradkettiges oder verzweigtes Acyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht, das gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,

oder

für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen,

10 und/oder

für Reste der Formeln $-SO_3H$ oder $S(O)_cR^6$ stehen,

worin

c eine Zahl 1 oder 2 bedeutet,

15

R^6 geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, Phenyl oder einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus mit bis zu 2 Heteroatomen aus der Reihe S, N und/oder O bedeutet, wobei die Ringsysteme gegebenenfalls durch Halogen oder durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein können,

20

und/oder

für einen Rest der Formel $PO(OR^7)(OR^8)$ stehen,

worin

30

R^7 und R^8 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4

Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl,
Phenyl oder Benzyl bedeuten,

und/oder

5 für Oxycycloalkyl mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder für Reste der
Formeln $-\text{CON}=\text{C}(\text{NH}_2)_2$ oder $-\text{C}=\text{NH}(\text{NH}_2)$ oder $(\text{CO})_d\text{NR}^9\text{R}^{10}$ oder
 $\text{NHCONR}^{12}\text{R}^{13}$,

worin

10 d eine Zahl 0 oder 1 bedeutet,

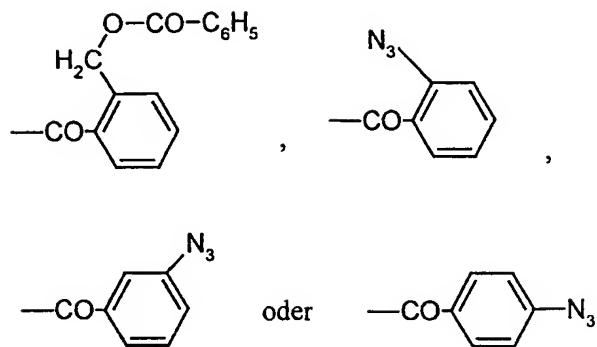
R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff,
geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4
Kohlenstoffatomen oder Cyclopropyl, Cyclopentyl,
Cyclohexyl oder, Phenyl

15

und im Fall, daß $d = 0$ bedeutet,

20

R^9 und R^{10} auch geradkettiges, verzweigtes oder cyclisches
Acyl mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen, geradkettiges
oder verzweigtes Hydroxyalkyl mit bis zu 3
Kohlenstoffatomen, geradkettiges oder verzweigtes
Alkoxyalkyl mit insgesamt bis zu 8 Kohlenstoffatomen,
geradkettiges oder verzweigtes Alkoxycarbonyl oder
Acyloxyalkyl mit jeweils bis zu 3 Kohlenstoffatomen
25 oder einen Rest der Formel $-\text{SO}_2\text{R}^{11}$ oder einen Rest der
Formeln



bedeuten können,

5

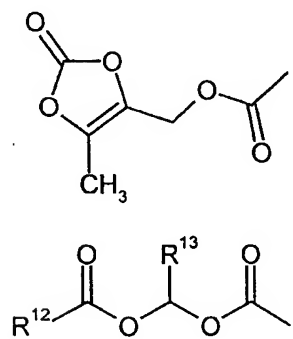
worin

R^{11} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu
4 Kohlenstoffatomen bedeutet,

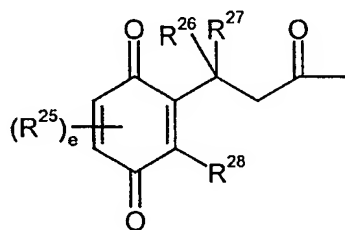
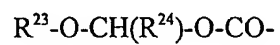
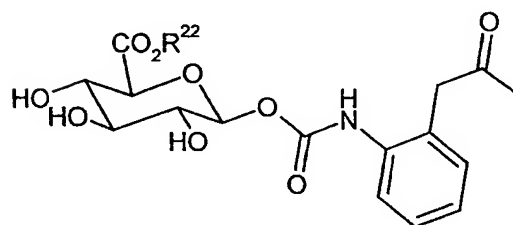
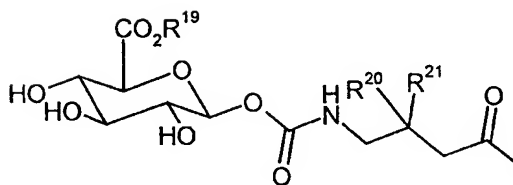
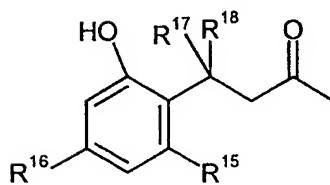
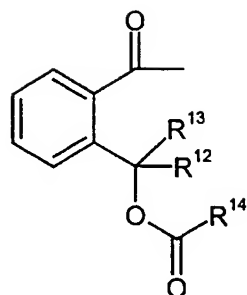
und/oder

10

R^9 und R^{10} Reste der Formeln



- 109 -



bedeuten,

in welchen

5 R^{12} , R^{13} , und R^{15} bis R^{28} gleich oder verschieden
sind und Wasserstoff oder
geradkettiges oder verzweigtes
Alkyl mit bis zu 4 Kohlen-
stoffatomen bedeuten,

e eine Zahl 0, 1 oder 2 bedeutet,

10 und

R^{14} geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit
bis zu 6 Kohlenstoffatomen oder
Cycloalkyl mit 3 bis 8 Kohlenstoff-
atomen bedeutet,

15 R^9 und R^{10} gleich oder verschieden sind und Wasserstoff;
Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen, das
gegebenenfalls durch Hydroxyl oder Alkoxy mit bis
zu 7 Kohlenstoffatomen substituiert ist, Phenyl, das
gegebenenfalls durch Halogen substituiert ist,
20 bedeuten,

R^2 und R^3 unter Einbezug der Doppelbindung einen Phenyl-, Pyridyl-oder Pyrimi-
dinylring bilden,

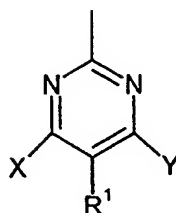
25 A für Phenyl oder Pyrimidyl steht, die gegebenenfalls durch Fluor, Chlor
oder Brom substituiert sind,

und deren isomere Formen und Salze.

30 4. Verbindungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche,

wobei

R^1 , X und Y wie folgt an den Pyrimidinring gebunden sind



5

und

10 R^1 für einen gegebenenfalls substituierten Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentenyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, 1-Hydroxycyclopropyl- oder 1-(Fluormethyl)cyclopropylrest steht

X für NH_2 steht

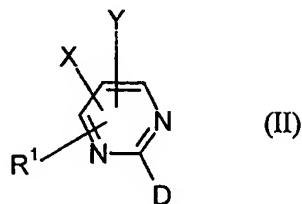
15 und

Y für Wasserstoff oder NH_2 steht.

20 5. Verbindungen nach Anspruch 4, wobei R^1 für einen gegebenenfalls substituierten Cyclopropylrest steht.

6. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel (I) nach Anspruch 1,
dadurch gekennzeichnet, daß
25 man in Abhängigkeit der verschiedenen Bedeutungen der oben unter R^2 und R^3 aufgeführten Heterocyclen

[A] Verbindungen der allgemeinen Formel (II)

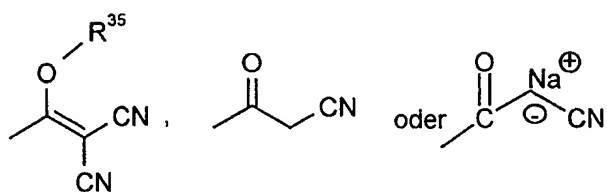


5 in welcher

R¹, X und Y die oben angegebene Bedeutung haben,

und

10 D für Reste der Formeln



steht,

15

in welchen

R³⁵ für C₁-C₄-Alkyl steht,

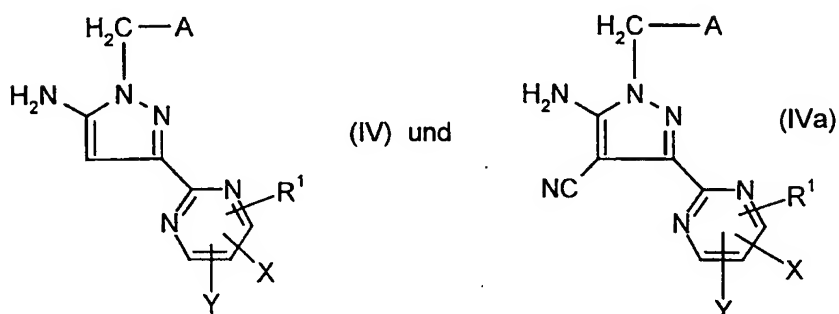
20 durch Umsetzung mit Verbindungen der allgemeinen Formel (III)



in welcher

A die oben angegebene Bedeutung hat

in inerten Lösemitteln, gegebenenfalls in Anwesenheit einer Base, in die
 5 Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) oder (IVa)



in welcher

10 A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

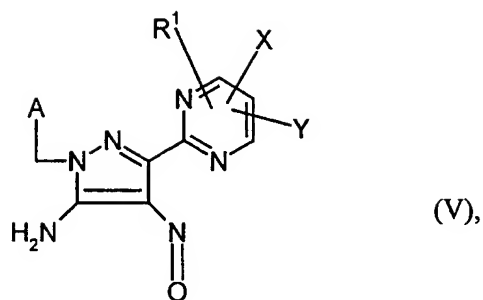
und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IVa) anschließend mit
 15 Carbonsäuren, Nitrilen, Formamiden oder Guanidiniumsalzen cyclisiert,

und im Fall der Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) mit 1,3-Dicarbonyl-Derivaten, deren Salze, Tautomeren, Enolether oder Enaminen, in Anwesenheit von Säuren und gegebenenfalls unter Mikrowellen cyclisiert,

20

oder

[B] im Fall, daß R² und R³ gemeinsam einen Pyrazinring bilden, Verbindungen der allgemeinen Formel (IV) zunächst durch Nitrosierung in die Verbindungen der
 25 allgemeinen Formel (V)

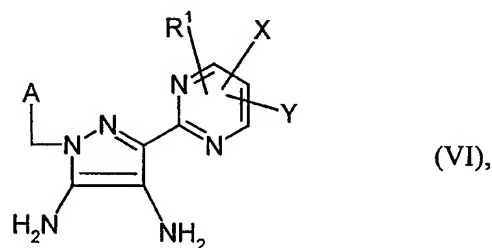


in welcher

5 A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

überführt,

10 in einem zweiten Schritt durch eine Reduktion die Verbindungen der
allgemeinen Formel (VI)



in welcher

15 A, X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben,

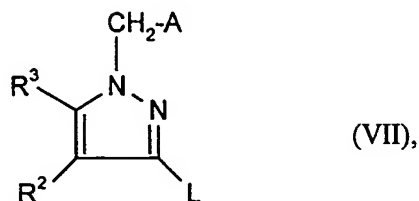
herstellt,

und abschließend mit 1,2-Dicarbonylverbindungen, vorzugsweise wäßriger
Glyoxallösung cyclisiert,

20

oder

[C] Verbindungen der allgemeinen Formel (VII)



5 in welcher

A^1 , R^2 und R^3 die oben angegebene Bedeutung haben,

und

10

L für einen Rest der Formel $-\text{SnR}^{36}\text{R}^{37}\text{R}^{38}$, ZnR^{39} , Iod, Brom oder Triflat steht,

worin

15

R^{36} , R^{37} und R^{38} gleich oder verschieden sind und geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen bedeuten,

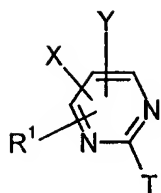
20

und

R^{39} Halogen bedeutet,

mit Verbindungen der allgemeinen Formel (VIII)

25



(VIII),

in welcher

5

X, Y und R¹ die oben angegebene Bedeutung haben

und

im Fall L = SnR³⁶R³⁷R³⁸ oder ZnR³⁹

10

T für Triflat oder für Halogen, vorzugsweise für Brom steht,

und

im Fall L = Iod, Brom oder Triflat

15

T für einen Rest der Formel SnR³⁶R³⁷R³⁸, ZnR³⁹ oder BR⁴⁰R⁴¹ steht,

worin

20

R³⁶, R³⁷, R³⁸ und R³⁹ die oben angegebene Bedeutung von R³⁶, R³⁷, R³⁸ und R³⁹ haben und mit diesen gleich oder verschieden sind,

25

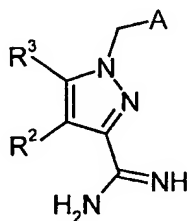
R⁴⁰ und R⁴¹ gleich oder verschieden sind und Hydroxy, Aryloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl oder Alkoxy mit jeweils bis

zu 5 Kohlenstoffatomen bedeuten, oder gemeinsam einen 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen Ring bilden,

5 in einer palladiumkatalysierten Reaktion in inerten Lösemitteln umgesetzt, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base,

oder

10 [D] Amidine der allgemeinen Formel (IX)



(IX),

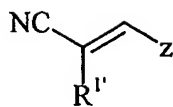
in welcher

15

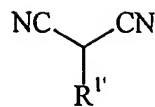
A, R² und R³ die oben angegebene Bedeutung haben,

beispielsweise mit Verbindungen der allgemeinen Formel (X), (Xa), (Xb) oder (Xc)

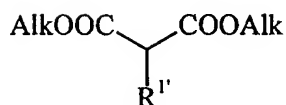
20



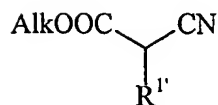
(X)



(Xa)



(Xb)



(Xc)

in welchen

5 $\text{R}^{1'}$ für den oben unter R^1 aufgeführten gegebenenfalls substituierten Cycloalkylrest steht;

10 Alk für geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise bis zu vier Kohlenstoffatomen steht;

und

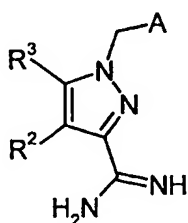
15 Z für eine NH_2 -Gruppe, Monoalkylaminogruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Dialkylaminogruppe mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, einen über den Stickstoff gebundenen Piperidino- oder Morpholinorest, Hydroxyl, Alkoxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen, Acyloxy mit bis zu 7 Kohlenstoffatomen oder Aroyloxy mit 6 bis 10 Kohlenstoffatomen steht,

20 umsetzt,

und gegebenenfalls die unter X, Y, R^1 , R^2 , R^3 und/oder A aufgeführten Substituenten nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Acylierung und

Derivatisierung freier Aminogruppen, Chlorierung, katalytische Hydrierung, Reduktion, Oxidation, Abspaltung von Schutzgruppen und/oder nucleophiler Substitution variiert oder einführt.

- 5 7. Amidine der allgemeinen Formel (IX)



(IX),

in welcher

10

R², R³ und A wie in einem der vorstehenden Ansprüche 1 bis 3 definiert sind

und deren isomere Formen und Salze.

- 15 8. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1.

9. Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln dadurch gekennzeichnet, daß man mindestens eine Verbindung der Formel (I) gemäß Anspruch 1, gegebenenfalls mit üblichen Hilfs- und Zusatzstoffen in eine geeignete Applikationsform überführt.
- 20

10. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen Nitraten oder NO-Donatoren.
- 25

11. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren.
- 5 12. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln.
13. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Herz-Kreislauf-10 Erkrankungen.
14. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Hypertonie.
- 15 15. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von thromboembolischen Erkrankungen und Ischämien.
16. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von sexueller Dysfunktion.
17. Verwendung von Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 bei der Herstellung von Arzneimitteln mit antiinflammatorischen Eigenschaften.
18. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 12 bis 17, wobei die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) gemäß Anspruch 1 in Kombination mit organischen20 Nitraten oder NO-Donatoren oder in Kombination mit Verbindungen, die den Abbau von cyclischen Guanosinmonophosphat (cGMP) inhibieren, eingesetzt werden.

FIG. 1

Stimulation der löslichen Guanylatcyclase durch 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)1H-pyrazolo-[3,4-b]-pyridin (Bsp. 1) in Anwesenheit von unterschiedlichen NO-Konzentrationen

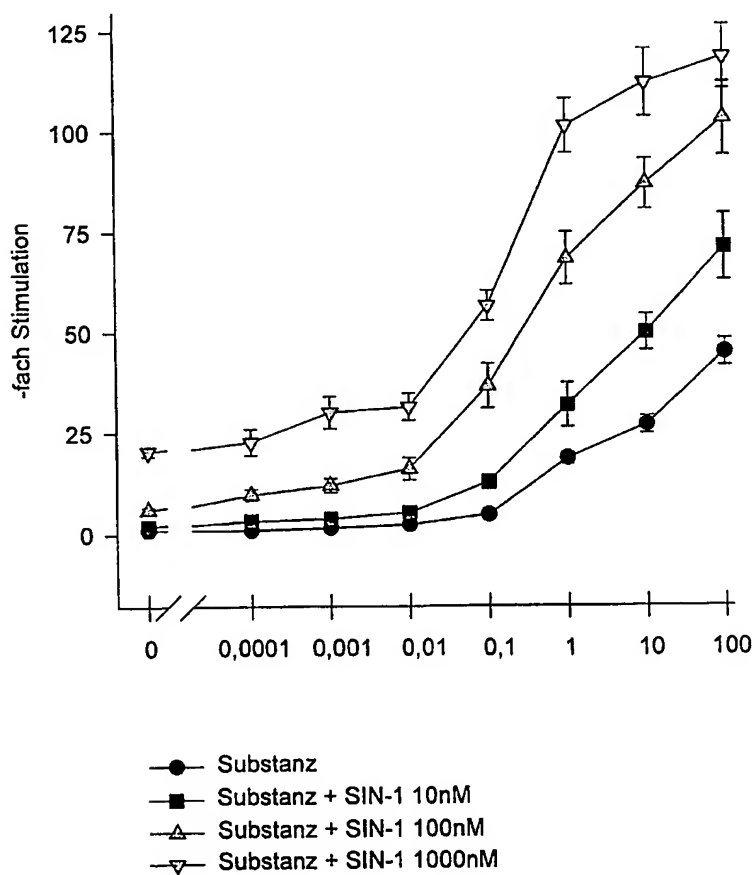
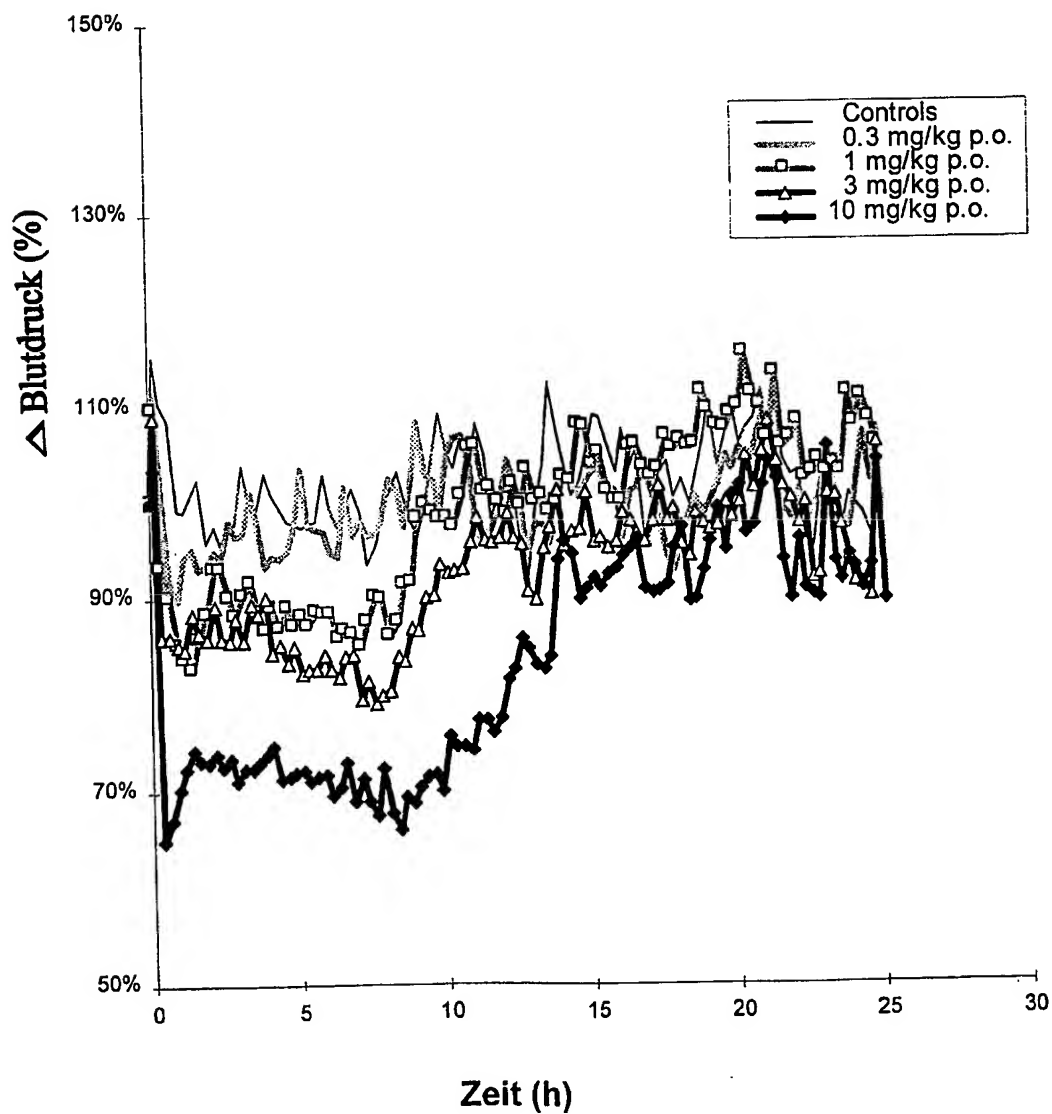


FIG. 2

Wirkung von 3-(4-Amino-5-cyclopropylpyrimidin-2-yl)-1-(2-fluorbenzyl)-1H-pyrazolo-[3,4-b]-pyridin (Bsp. 1) auf den mittleren Blutdruck von wachen, spontan hypertensiven Ratten

5



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 99/05073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D471/04 C07D403/04 A61K31/505 //(C07D471/04,231:00,
221:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 98 16507 A (BAYER A.-G., GERMANY) 23 April 1998 (1998-04-23) cited in the application abstract; claims page 135; example I page 142 -page 146; examples page 151 -page 152; examples	1,7-17
X	WO 98 23619 A (STASCH JOHANNES PETER ;ROBYR CHANTAL (DE); BAYER AG (DE); DEMBOWSK) 4 June 1998 (1998-06-04) cited in the application abstract; claims page 45 -page 47; examples 16,20; tables 3,4	1,7-17

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 December 1999

Date of mailing of the international search report

11/01/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Paisdor, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 99/05073

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16 August 1995 (1995-08-16) cited in the application abstract; claims page 13 -page 29; examples page 3, line 3 - line 13	1,7-17
A	CORSI, GIORGIO ET AL: "1-Halobenzyl-1H-indazole-3-carboxylic acids. A new class of antispermatogenic agents" J. MED. CHEM. (1976), 19(6), 778-83 , XP002125144 page 779, column 2; examples 33,41 page 780 -page 781; table I	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/05073

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9816507 A	23-04-1998	DE 19642319 A	16-04-1998
		DE 19642320 A	16-04-1998
		DE 19642322 A	16-04-1998
		DE 19642323 A	16-04-1998
		AU 4943097 A	11-05-1998
		CZ 9901309 A	14-07-1999
		EP 0934311 A	11-08-1999
		NO 991732 A	04-06-1999
WO 9823619 A	04-06-1998	DE 19649460 A	28-05-1998
		AU 5482398 A	22-06-1998
		CZ 9901850 A	11-08-1999
		EP 0944631 A	29-09-1999
		NO 992400 A	19-05-1999
EP 0667345 A	16-08-1995	JP 2928079 B	28-07-1999
		JP 7224057 A	22-08-1995
		US 5574168 A	12-11-1996
		DE 69512444 D	04-11-1995

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. / nationales Abkürzungszeichen

PCT/EP 99/05073

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07D471/04 C07D403/04 A61K31/505 //(C07D471/04,231:00, 221:00)

Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07D A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 98 16507 A (BAYER A.-G., GERMANY) 23. April 1998 (1998-04-23) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche Seite 135; Beispiel I Seite 142 -Seite 146; Beispiele Seite 151 -Seite 152; Beispiele	1,7-17
X	WO 98 23619 A (STASCH JOHANNES PETER ;ROBYR CHANTAL (DE); BAYER AG (DE); DEMBOWSK) 4. Juni 1998 (1998-06-04) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche Seite 45 -Seite 47; Beispiele 16,20; Tabellen 3,4	1,7-17



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"a" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. Dezember 1999

Abendedatum des internationalen Recherchenberichts

11/01/2000

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 661 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3018

Bevollmächtigter Bediensteter

Paisdor, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05073

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 0 667 345 A (YUNG SHIN PHARM IND CO LTD) 16. August 1995 (1995-08-16) in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung; Ansprüche Seite 13 -Seite 29; Beispiele Seite 3, Zeile 3 - Zeile 13	1,7-17
A	CORSI, GIORGIO ET AL: "1-Halobenzyl-1H-indazole-3-carboxylic acids. A new class of antispermatic agents" J. MED. CHEM. (1976), 19(6), 778-83 , XP002125144 Seite 779, Spalte 2; Beispiele 33,41 Seite 780 -Seite 781; Tabelle I	7

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/05073

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9816507 A	23-04-1998	DE 19642319 A	16-04-1998
		DE 19642320 A	16-04-1998
		DE 19642322 A	16-04-1998
		DE 19642323 A	16-04-1998
		AU 4943097 A	11-05-1998
		CZ 9901309 A	14-07-1999
		EP 0934311 A	11-08-1999
		NO 991732 A	04-06-1999
WO 9823619 A	04-06-1998	DE 19649460 A	28-05-1998
		AU 5482398 A	22-06-1998
		CZ 9901850 A	11-08-1999
		EP 0944631 A	29-09-1999
		NO 992400 A	19-05-1999
EP 0667345 A	16-08-1995	JP 2928079 B	28-07-1999
		JP 7224057 A	22-08-1995
		US 5574168 A	12-11-1996
		DE 69512444 D	04-11-1995